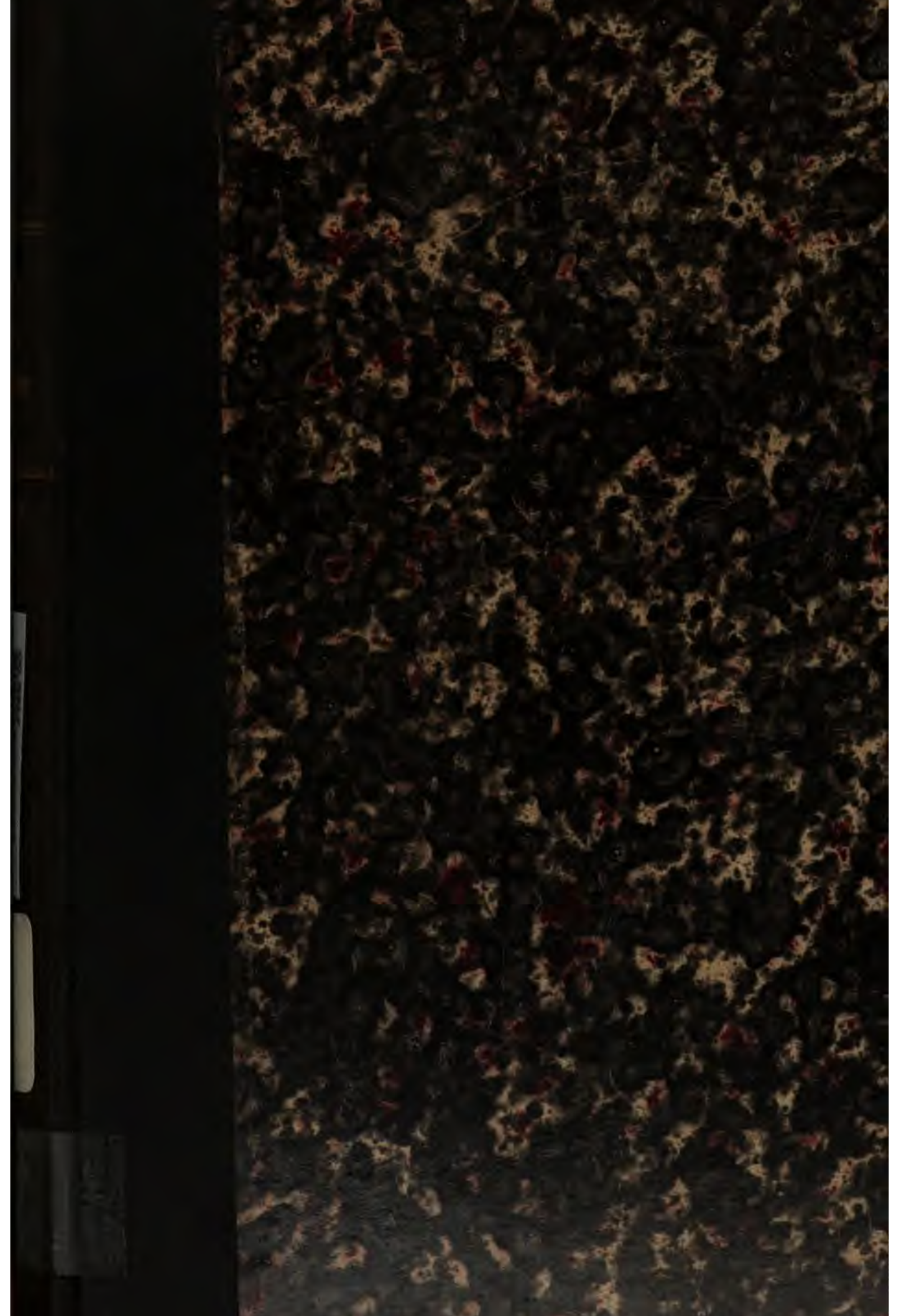
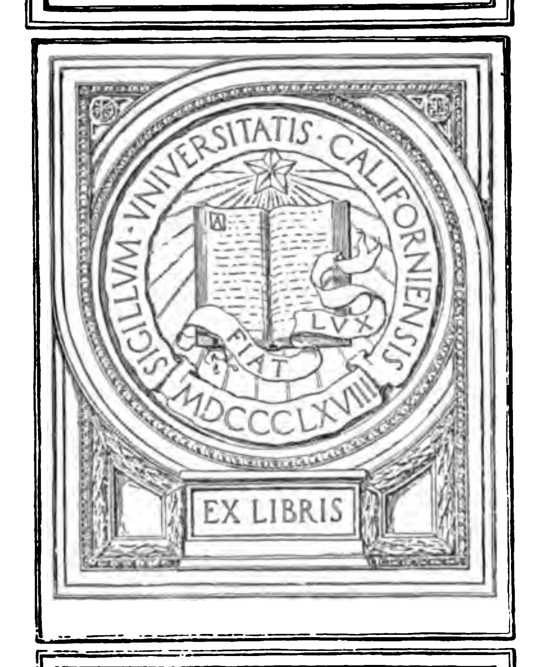
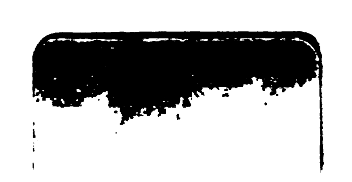



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





Beiträge

zur

Klinik der Tuberkulose

und spezifischen Tuberkulose-Forschung.

Unter Mitwirkung der Herren

Dozent Dr. H. Arnsperger (Heidelberg), Prof. Dr. Aschoff (Freiburg i. Br.), Oberarzt Dr. B. Bandelier (Görbersdorf), Exz. Wirkl. Geh.-Rat Prof. Dr. v. Behring (Marburg), Prof. Dr. Bettmann (Heidelberg), Prof. Dr. de la Camp (Freiburg), Prof. Dr. Eber (Leipzig), Geh. Hofrat Prof. Dr. Fleiner (Heidelberg), Prof. Dr. Gaupp (Tübingen), Reg.-Rat Dr. Hamel (Berlin), Prof. Dr. Hammer (Heidelberg), Dozent Dr. Hegener (Heidelberg), Prof. Dr. v. Hippel (Heidelberg), Prof. Dr. Hirsch (Göttingen), Prof. Dr. Jacoby (Heidelberg), Prof. Dr. Jordan (Heidelberg), Prof. Dr. Jurasz (Lemberg), Prof. Dr. A. Kayserling (Berlin), Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Kirchner (Berlin), Chefarzt Dr. Krämer (Böblingen), Med.-Rat Prof. Dr. Küttner (Breslau), Prof. Dr. Magnus (Heidelberg), Dozent Dr. Marschall (Heidelberg), Oberarzt Dr. Nehrkorn (Elberfeld), Oberstabsarzt Prof. Dr. Nietner (Berlin), Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Ostertag (Berlin), Prof. Dr. Petruschky (Danzig), Prof. Dr. Roemer (Marburg), Chefarzt Dr. Roepke (Melsungen), Prof. Dr. Sahli (Bern), Prof. Dr. A. Schmidt (Halle), Dozent Dr. Schoenborn (Heidelberg), Prof. Dr. Schottländer (Wien), Dirig. Arzt Dr. Schröder (Schömberg), Prof. Dr. Schwalbe (Rostock), Oberarzt Dr. Simon (Karlsruhe), Dozent Dr. Soetbeer (Giessen), Chefarzt Dr. Lucius Spengler (Davos), Dr. Carl Spengler (Davos), Prof. Dr. H. Starck (Karlsruhe), Prof. Dr. W. v. Starck (Kiel), Prof. Dr. Stöckel (Marburg), Prof. Dr. N. Ph. Tendeloo (Leiden), Prof. Dr. Völker (Heidelberg), Prof. Dr. Vulpius (Heidelberg), Reg.-Rat Dr. Weber (Berlin), Prof. Dr. Wenckebach (Groningen)

herausgegeben von

Dr. Ludolph Brauer

o. ö. Professor an der Universität Marburg,
Direktor der medizinischen Klinik.

Band XI.

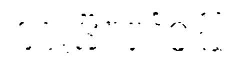
Mit 8 Tafeln und 10 Kurven im Text.



Würzburg.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag).

1908.



Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Inhalt des XI. Bandes.

Aus der medizinischen Klinik (Prof. Brauer) und dem pathologisch-anatomischen Institut (Prof. Beneke) zu Marburg.

Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumothorax und seiner Wirkung auf die Lungentuberkulose.

Von

Suzuo Shingu, Kioto (Japan).

Mit 6 lith. Tafeln.

Einleitung.

Die Heilmethode des künstlichen Pneumothorax der Lungentuberkulose in die Therapie wurde im Jahre 1882 von Forlanini zuerst eingeführt, Murphy verbreitete das Verfahren in Amerika und in Deutschland hat Brauer der Idee Eingang verschafft. Im Laufe von ungefähr drei Jahren wurden in der hiesigen Klinik ca. 60 Patienten mit der Methode des künstlichen Pneumothorax behandelt und sind die Erscheinungen, die dabei beobachtet wurden, wie Nachlass des Fiebers und der Pulsbeschleunigung, Anregung des Appetits, Besserung des Allgemeinbefindens etc., auch Zunahme des Körpergewichts, Abnahme des Auswurfs und der Tuberkelbazillen und elastischen Fasern sowie anderes mehr in der „Therapie der Gegenwart" kurz zusammengestellt worden[1]). Wenn nun auch feststeht, dass der Pneumothorax den Krankheitsprozess der Lungen im oben genannten Sinne günstig beeinflussen kann, so bedürfen doch alle die genannten Fragen noch einer sorgfältigen und vielfältig auf breitester Basis stehenden klinischen, anatomischen und experimentellen Bearbeitung. Als ein Schritt auf diesem Wege soll die nachfolgende Studie gelten, die ich auf Anregung von Herrn Professor Brauer unternommen und bearbeitet habe.

Der heilsame Faktor, der dem Verfahren zugrunde liegt, dürfte wohl in der durch den künstlichen Pneumothorax bewirkten Kompression der Lunge liegen, insofern sie die Ausbreitung der Tuberkelgifte in den Körper hindert, vielleicht auch eine günstige Ernährung des Gewebes ermöglicht, die noch relativ gesunden Lungen-

[1]) Brauer, siehe Literaturverzeichnis.

partien vor weiterer Schädigung schützt und durch die Erzielung einer grösseren Gewebsdichtigkeit gleichsam spezifisch wirkt. Die Lymphstauung und damit Anhäufung von Toxin in dem erkrankten Gewebe und der grosse Reichtum an weissen Blutzellen dürfte dabei zu einer Art Demarkation in loco und zu einer erhöhten Bindegewebsproliferation mit Toxinbindung führen, wobei, wie bemerkt, der Organismus vor Toxinen geschützt wird. Die Aufgabe dieser Arbeit soll es vor allem sein, die Frage dieser Lymphstauung und überhaupt der Lymphzirkulation in der Pneumothoraxlunge mit Hilfe der Russinhalationsmethode zu studieren und damit einen bescheidenen Beitrag zu leisten zur Lösung der grossen vielfältigen Aufgabe

Versuchsanordnung.

Die Anordnung der Versuche war folgende:

I. Russinhalation ohne Pneumothorax (zur Kontrolle).

II. Zuerst Russinhalation, dann Erzeugung des einseitigen Pneumothorax. — Versuchszweck: das Verhalten der eingeatmeten Russpartikelchen im kollabierten Lungengewebe zu studieren.

III. Zuerst Erzeugung des einseitigen Pneumothorax, dann anschliessend Russinhalation. — Zweck: das Gegenbild zum zweiten Versuch.

IV. Zuerst Russinhalation, dann Erzeugung eines einseitigen Hydrothorax oder Hydropneumothorax. — Zweck: Prüfung des Einflusses, den die Hydrostatik dem Pneumothoraxdruck hinzufügt.

Während sonst bei Inhalationsversuchen Russ, Ultramarin und Schmirgel inhaliert wurden, habe ich mich bei meinen Versuchen auf die Inhalation von Russ allein beschränkt, weil diese für die mikroskopische Untersuchung die bequemsten Bedingungen liefert. Manche Versuchstiere habe ich in der gewöhnlichen Weise präpariert, nämlich in der Reihenfolge: erst Eröffnung der Bauchhöhle, dann der Brusthöhle; einige nach der von Arnold empfohlenen Methode (Unterbindung der Trachea vor der Eröffnung der Brusthöhle). Bei der Sektion wurden die Lungen samt dem Herzen und den Mediastinalgebilden herausgenommen und ungetrennt in wasserhaltigen Spiritus eingelegt. Nach mässiger Härtung wurde das Gewebe in Stücke von beliebiger Grösse zerschnitten, dann vollständig gehärtet, in Paraffin eingebettet und teils mit Alaunkarmin, teils mit Hämatoxylin gefärbt.

Ich habe, wie gesagt, in meiner Arbeit als Material zur Inhalation und zur Überschwemmung der Lunge und damit als Indikation der Lymphbewegung Russ verwandt. Es ist eine selbstverständliche Forderung, dass diese Versuche später noch eine mannigfaltige Variation

erfahren müssten und dürfte es unentbehrlich sein, namentlich einen Versuch mit Tuberkelbazillenaufschwemmung in Verstäubung zu machen. Von besonderem Interesse wäre natürlich ferner, künstlich erzeugte Lungentuberkulose bei Tieren mit Pneumothorax zu behandeln. Ich selbst habe mich an der hiesigen Klinik bemüht, nach der Methode v. Behrings bei Schweinen eine tuberkulöse Lungenerkrankung zu erzeugen. Leider sind diese Versuche bislang nicht gelungen. Es wird die Aufgabe eines anderen Experimentators sein, von dieser Seite die Aufgabe nochmals in Angriff zu nehmen.

Inhalationsmethode, Art des Russes.

Als Versuchsraum habe ich ein Tierlaboratorium in der Marburger medizinischen Klinik benutzt. Es ist etwa 45 Kubikmeter gross. Zur Russentwickelung dienten zwei Petroleumlampen, die so viel Russ produzierten, dass man kaum in das Zimmer eintreten konnte. Die Inhalation geschah nur dadurch, dass die Tiere eine Zeitlang in den Versuchsraum gebracht wurden. Um der allgemeinen Gesundheit der Versuchstiere willen wurde bei der Durchlüftung des Raumes nach der Inhalation möglichste Vorsicht beobachtet, Erkältung zu vermeiden gesucht usw.

Versuche.

I. Russinhalation ohne Pneumothorax.

1. Versuch: Kaninchen, grauweiss, Körpergewicht 2400 g am ersten Versuchstag, 2. Dezember 1907. Dauer der Inhalation: im ganzen 91 Stunden, täglich zumeist 10 Stunden. Getötet durch Nackenschlag. Versuchsdauer 12 Tage.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Makroskopisch. Die sämtlichen Lungenlappen diffus bläulichschwarz gefärbt, die oberen Lappen stärker als die unteren, der untere Teil des Oberlappens und der obere Teil des Unterlappens in der linken Lunge etwas stärker als die übrigen Teile, rechts und links kein grosser Unterschied. Die Schnittfläche fleckig gefärbt.

Mikroskopisch. Die Russanordnung teils herdweise, teils vereinzelt; das erstere findet sich hauptsächlich da, wo die Alveolengruppen den Infundibulis nahe stehen, ebenso im periinfundibulären Bindegewebe, weniger im peribronchialen und perivaskulären Bindegewebe, und hier etwas weniger in der Peripherie des Unterlappens als an den sonstigen Stellen. Der Russ findet sich in drei verschiedenen Formen:

1. in groben Klumpen von unregelmässiger, aber doch mehr oder weniger kugelförmiger, ovaler Formation, so vorwiegend in den Herden;

2. als sogenannte Russzellen, bei denen ich auch zwei verschiedene Arten unterscheiden konnte, wie Arnold behauptet hatte. Die Zellen der einen Art sind mehr platt und grösser als die der anderen, sie repräsentieren offenbar Alveolarepithelien; man kann dieses im nicht desquamierten Zustand leicht erkennen. Diese Zellen sind meist weniger russhaltig als die anderen und man kann unter Umständen konstatieren, dass Russpartikelchen an der gegen das Alveolarlumen liegenden Seite im Zelleib reichlicher abgelagert sind als an der gegenüberstehenden Seite. Die Russzellen der zweiten Form sind kugelförmig und kleiner als die der ersten, meist um den Kern herum oder im ganzen Zelleib gleichmässig mit Russ durchsetzt; sie sind identisch mit den Zellen, welche Arnold als lymphoide Zellen bezeichnet hat. Im vorliegenden Falle finden sich zum grossen Teil epitheliale, und weniger lymphoide Zellen; beide Zellarten in verschiedener Menge, aber meist so stark mit Russ gefüllt, dass sie sich nur als schwarze Kügelchen zeigen und sich kaum voneinander unterscheiden lassen; beide Arten liegen meist in den Alveolarlumina, weniger an der Wandung;

3. in feinem freien Russ, teils in Saftkanälen der interalveolaren, peribronchialen und perivaskulären Lymphknötchen.

b) Bronchialdrüsen. Beide Lymphdrüsen mässig pigmentiert, die linke etwas stärker als die rechte. Der Russ reichlich in den Lymphräumen um die Follikel und zwar hauptsächlich an der inneren Seite, zum grossen Teil als feine Körner in und zwischen den Lymphzellen, weniger als kleine Klumpen von unregelmässiger Gestalt; metastatische Russzellen fehlen. Die Follikularstränge und Vasa efferentia sind frei von Russ.

2. Versuch. Obwohl dieser Versuch eigentlich zu einem anderen Zweck angestellt wurde, kann ich ihn dieser Gruppe zurechnen, weil das Tier bald nach dem Eingriff starb.

Kaninchen, grau, Körpergewicht 1200 g am ersten Versuchstag, 13. Januar 1908. Dauer der Russinhalation 60 Stunden, täglich durchschnittlich 9 Stunden. Einspritzung von sterilisierten Ol. olivae 20 ccm in die rechte Brusthöhle, um Hydrothorax zu erzeugen. Das Tier starb unmittelbar nach der Einspritzung.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Makroskopisch. Die beiden oberen Lappen stärker gefärbt als die unteren, rechts stärker als links, der paravertebrale Teil des rechten oberen Lappens und die medialen Flächen des äusseren

Mittellappens und des linken Unterlappens schwächer gefärbt als die übrigen Teile.

Mikroskopisch. Das Zentrum stärker gefärbt als die Peripherie, meist in groben Klumpen, seltener an epitheliale und lymphoide Zellen gebunden; sonstige Anordnung wie bei Versuch 1.

b) Bronchialdrüsen. Die beiden Drüsen mässig stark gefärbt, die linke etwas stärker als die rechte. Russanordnung auch wie bei Versuch 1. Follikularstränge und Vasa efferentia frei von Russ.

3. Versuch. Auch hier gilt die Vorbemerkung zu Versuch 2.

Kaninchen, grauweiss, Körpergewicht 1120 g am ersten Versuchstag, 13. Januar 1908. Dauer der Russinhalation 60 Stunden, täglich durchschnittlich 9 Stunden. Anlegung des künstlichen Pneumothorax durch Einblasung von 45 ccm Luft. Das Tier starb unmittelbar nach der Operation (Luftembolie).

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die rechte etwas stärker gefärbt, aber kein grosser Unterschied, die sämtlichen Lappen fast gleichmässig fein fleckig bläulich-schwarz gefärbt, Russ teils herdweise, teils vereinzelt, Anordnung wie bei Versuch 1.

b) Bronchialdrüsen. Die linke ziemlich stark russhaltig, die Anordnung wie bei Versuch 1, in der rechten Drüse der Russ mehr zerstreut und in den Follikeln nur spärlich.

II. Russinhalation mit nachfolgendem Pneumothorax.

Die Anlegung des künstlichen Pneumothorax geschieht durch Einblasung von atmosphärischer Luft in die Pleurahöhle mittelst einer Pravazschen Spitze. Zur Punktionsstelle fand ich am geeignetsten die Axillarlinie, weil so die Verletzung der beiden Mediastinalräume am leichtesten vermieden wird. Den Beweis des Vorhandenseins von Pneumothorax habe ich nicht nur durch perkutorische Schallveränderung, sondern auch jedesmal mittelst Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen geführt. Das Bild des Pneumothorax vor dem Fluoreszenzschirm zeigt sich so, dass die betroffene Brustseite als ganzes heller, die in ihr liegende Lunge dunkler und sehr stark verkleinert erscheint, meist als von geraden Linien begrenztes rechtwinkeliges Dreieck, dessen kürzere Kathete unmittelbar in die Abschattung des Diaphragmas übergeht und das entweder unmittelbar neben der Wirbelsäule oder manchmal etwas vor ihr steht; das Herz ist nach der entgegengesetzten Seite, das Diaphragma nach unten gedrängt. Die Atem-

bewegung ist schon während oder jedenfalls nach der Injektion beschleunigt, die Zahlen schwanken individuell sehr stark. Die Lufteinblasungen in die Pleurahöhle wurden der Einfachheit halber mit der Hohlnadel gemacht. Dabei traten die Fehlerquellen dieses Vorgehens mehrfach sehr deutlich zutage (Luftembolie, Abfliessen der Luft durch die angestochene Lunge, Hautemphysem etc.).

4. Versuch. Kaninchen, schwarzweiss, Körpergewicht 2910 g am ersten Versuchstage, 2. Dezember 1907. Dauer der Inhalation 91½ Stunden, täglich zumeist 10 Stunden. Dauer des Pneumothorax 129 Stunden. Versuchsdauer 13 Tage. Anlegung des künstlichen Pneumothorax (rechts) durch Einblasung von 20 ccm Luft am 8. Versuchstag. Der Pneumothorax sowohl durch Perkussion als auch vor dem Fluoreszenzschirm kaum nachweisbar. Wiederholung der Lufteinblasung (60 ccm) am 9. Versuchstag, jetzt bei der Röntgen-Durchleuchtung der Pneumothorax deutlich sichtbar.

Die rechte (kollabierte) Lunge erscheint fast ebenso gross als das Herz. Keine Verwachsung. Das Zwerchfell steht beiderseits gleich hoch. Wiederholung bei Einblasung (60 ccm) am 11. Versuchstag, ziemlich ausgedehntes subkutanes Emphysem. Wiederholung der Einblasung (60 ccm) am 12. Versuchstage. Wiederholung der Einblasung (60 ccm) am 13. Versuchstag, Durchleuchtung: die rechte Lunge vollständig kollabiert, das Herz nach links gedrängt, das Tier stark dyspnoisch, ging wegen der zu grossen Luftmenge nach einigen Minuten zugrunde.

Obduktionsbefund.

Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die rechte Lunge stark kollabiert, weniger lufthaltig und deutlich intensiver schwarz gefärbt als die linke, und zwar der Oberlappen am stärksten, diffus bläulichschwarz, der paravertebrale Teil des Mittellappens und die obere Hälfte des Unterlappens ebenfalls diffus gefärbt.

Mikroskopisch. Das Zentrum stärker komprimiert als die Peripherie, die Alveolenwandungen sind stark geschlängelt und erscheinen dicker als im Normalzustand, sie liegen zum Teil dicht nebeneinander, die Alveolarlumina verengt, stellenweise alveolare entzündliche Herde. Der Russ findet sich meistens an Zellen und zwar vorwiegend an epitheliale gebunden, teils im Lumen, teils an der Wand, weniger im Gewebe; freie Russkörnchen in interzellulären Kittleisten und in den Saftkanälchen. Die entzündlichen Herde sind russreich. Der Russ in den peribronchialen und perivaskulären Lymphknötchen findet sich nur als freie feinere oder gröbere Körnchen, in den subpleuralen Lymphknötchen ist ebenfalls feiner Russ, aber weniger.

Die linke Lunge. Makroskopisch. Die beiden Lappen normal lufthaltig, der äussere Rand des Oberlappens emphysematös, der Oberlappen stärker gefärbt als der Unterlappen, aber nicht diffus, sondern fleckig.

Mikroskopisch. Beide linken Lappen viel weniger russhaltig als die rechten, der Unterlappen besonders im peripheren Teil sehr russarm. Der Russ meist an epitheliale, weniger an lymphoide Zellen gebunden, zum grossen Teil an der Alveolarwand, weniger im Lumen. Freie Russkörnchen finden sich in den Saftkanälchen und in den Lymphknötchen weniger als in den rechten Lungen, sind aber ausnahmslos vorhanden.

5. Versuch. Kaninchen, schwarzgrau, Körpergewicht 2760 g am 1. Versuchstag, 10. Dezember 1907. Dauer der Inhalation 98 Stunden, täglich zumeist 12 Stunden. Dauer des Pneumothorax 73 Stunden. Versuchsdauer 11 Tage. Die Anlegung des künstlichen Pneumothorax (rechts) durch Einblasung von 30 ccm Luft am 8. Versuchstag, Durchleuchtung positiv. Wiederholung am 9. Versuchstag (30 ccm). Das Tier starb kurz nach der Einblasung (Gefässverletzung).

Obduktionsbefund.

In der rechten Brusthöhle ca. 100 ccm Blutkoagulum.

a) Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die sämtlichen Lungenlappen kollabiert und zwar der Oberlappen stärker als die übrigen. Das Gewebe derb, weniger lufthaltig als links. Die Färbung diffus, intensiver bläulichschwarz als links, kein grosser Unterschied zwischen oberen und unteren Lappen.

Mikroskopisch. Das Gewebe ist von der Peripherie nach dem Zentrum immer stärker komprimiert, viele Alveolarwandungen liegen im Zentrum dicht nebeneinander, zum Teil schmelzen sie zusammen, so dass es wie verkäste Herde aussieht. Die kleinen knorpellosen Bronchien und kleinen Gefässe in diesem Gebiete sind ebenfalls stark gedrückt, aber doch alle Lumina erhalten. Die grösseren Bronchien und Gefässe, sowie die zwischen diesen liegenden Alveolengruppen scheinen nur wenig oder gar nicht komprimiert zu sein. Die Alveolenwandung an den atelektatischen Stellen gelockert, die kapillaren Gefässe erweitert. Die Russzellen, die hier hauptsächlich aus lymphoiden Zellen bestehen, finden sich, bald im Lumen, bald an der Wandung und im Gewebe in erheblicher Zahl, die Alveolarlumina sind teilweise mit solchen Zellen gefüllt; die epithelialen Russzellen sind teils wandständig, teils desquamiert im Lumen, sie finden sich vorwiegend in der Peripherie. Feine Russkörnchen mässig verbreitet.

Die linke Lunge. Makroskopisch. Der obere Lappen etwas stärker gefärbt als der untere, die laterale Fläche des Oberlappens weniger als die sonstigen Teile. An der Oberfläche des Unterlappens sieht man 4 oder 5 der Rippenrichtung parallel laufende schmale blaue Zonen, die Zwischengewebe zeigen geringe und mit blossem Auge kaum wahrnehmbare Russablagerung.

Mikroskopisch. Die Russanordnung im Oberlappen teils herdweise, teils vereinzelt, im Unterlappen meist herdweise, vereinzelter Russ findet sich bedeutend weniger in der Peripherie als im Zentrum. Russzellen zum grossen Teil epithelial, teils im Lumen, teils an der Wandung, im Gewebe kaum nachweisbar, freie Russkörnchen ganz selten.

b) Bronchialdrüsen. Die rechten Drüsen etwas mehr russhaltig als die linken, aber kein sehr deutlicher Unterschied. Der Russ liegt meist an der Seite der Follikel, die dem Innern der Drüse zugekehrt ist, ebenso findet er sich aber auch intrafollikulär, dagegen in den Follikularsträngen nur spärlich, er erscheint fast überall in freien Körnchen oder in grösseren ovalen Anhäufungen, nur vereinzelt an Rundzellen gebunden.

6. Versuch. Kaninchen, weiss, Körpergewicht 1350 g am ersten Versuchstag, 10. Dezember 1907. Dauer der Inhalation 98 Stunden, täglich mit einigen Pausen durchschnittlich 14 Stunden. Dauer des Pneumothorax 13 Tage. Versuchsdauer 21 Tage. Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Einblasung von 60 ccm Luft am 8. Versuchstag, Durchleuchtung deutlich positiv. Wiederholung der Einblasung (30 ccm) am 12. Tage ebenso (60 ccm) am 14. Tage. Das Tier durch Nackenschlag getötet.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Sie ist etwas kleiner als die linke, die Oberfläche fleckig, bläulich schwarz gefärbt, der äussere Mittellappen stärker als der obere Lappen, das Gewebe prall und derb, die fleckig gewordene Partie leicht erhaben.

Mikroskopisch. Das Gewebe nicht sehr deutlich komprimiert, im Zentrum stärker als in der Peripherie. Der Russ reichlicher in der Peripherie als im Zentrum. Im Unterlappen herdweise zirkumskripte Entzündung, wo der Russ, an lymphoide Zellen gebunden, sich besonders reichlich findet. Die teils epithelialen, teils lymphoiden Russzellen liegen bald im Lumen, bald an der Wandung, ebenso im Gewebe. Freier Russ nicht sehr reichlich.

Die linke Lunge. Makroskopisch. Die beiden linken Lappen weniger russhaltig als die rechten, der obere Lappen weniger gefärbt als der untere.

Mikroskopisch. Der Russ zum grossen Teil an Zellen und zwar an epitheliale gebunden, teils im Lumen, teils an der Wandung, das erstere mehr in der Peripherie, das letztere mehr im Zentrum. Feine Russkörnchen in den Lymphknötchen, rechts und links kein Unterschied, dagegen im Epithel und in den Saftkanälen rechts reichlicher als links.

b) Bronchialdrüsen. Die rechte Drüse mehr russhaltig als die linke. Der Russ überall frei intra- und interzellulär, meist bilden mehrere Körnchen zusammen einen Ballen, die Anordnung wie bei Versuch 5. Das reichliche gelbe Pigment von verschiedener Grösse und Form enthält teilweise Russkörnchen.

7. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 2570 g am ersten Versuchstage, 10. Dezember 1907. Dauer der Inhalation 149 Stunden, täglich zumeist 10 Stunden. Dauer des Pneumothorax 6 Tage und 19 Stunden. Versuchsdauer 21 Tage. Die Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Einblasung von 60 ccm Luft am 14. Versuchstage. Durchleuchtung deutlich positiv. Wiederholung der Einblasung (60 ccm) am 19. Tage, am selben Tag das Tier durch Nackenschlag getötet.

Obduktionsbefund.

Leichtes subkutanes Emphysem an der rechten Brustwand.

Lunge. Makroskopisch. Volumen und Pigmentierung zeigen keine Differenz bei beiden Lungen, der linke untere Lappen etwas stärker gefärbt als der rechte, die sämtlichen Lappen fleckig bläulichschwarz gefärbt.

Mikroskopisch (s. Fig. 12). Herdweise lobuläre Pneumonie in dem rechten oberen und unteren Lappen, vorwiegend in den peribronchialen und perivaskulären Alveolengruppen. In den pneumonischen Herden sind grosse Gruppen von Parasitenansiedelungen, wahrscheinlich [1]) Strongylus commutatus Dies., und zwar in verschiedenen Entwickelungsstadien: erwachsene, geschlechtsreife, Muttertiere, Eier in den Furchungsstadien, Embryonen in späteren Stadien und junge Larven. Das Innere und die Umgebung der Herde, sowie die benachbarten Bronchien und Gefässe sind hochgradig kleinzellig in-

---

[1]) Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Meisenheimer für die Untersuchung der mikroskopischen Präparate und ihre ausführliche Erklärung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

filtriert. Der Russ in diesen Stellen besonders reichlich, teils als Russzellen, teils frei, die Parasiten selber sind vollständig frei von Russ. Im linken oberen Lungenlappen ist der Russ in der Peripherie stärker als im Zentrum, im unteren Lappen ist es umgekehrt. Der Russ findet sich teils herdweise, teils vereinzelt; das erstere meist in der Nähe der Bronchien und Gefässe, das letztere meist an den Wandungen, weniger im Lumen. Die epithelialen Russzellen sind zahlreicher als die lymphoiden, auch in den Lymphknötchen ist Russ.

8. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 2530 g am ersten Versuchstag, 10. Dezember 1907. Dauer der Inhalation 149 Stunden, zumeist täglich 10 Stunden. Dauer des Pneumothorax 14 Tage. Versuchsdauer 28 Tage. Die Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Einblasung von 60 ccm Luft am 14. Versuchstag, Durchleuchtung deutlich positiv. Wiederholung mit 30 ccm am 16., ebenso mit 60 ccm am 19., mit 60 ccm am 22., mit 60 ccm am 24., mit 60 ccm am 27. Tage, am selben Tag Tötung durch Nackenschlag.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Sie ist kollabiert auf etwa $^2/_3$ und bedeutend russreicher als die linke. Der untere paravertebrale und parasternale Teil des Oberlappens und der obere parasternale Teil des Unterlappens und äusseren Mittellappens am stärksten diffus bläulichschwarz gefärbt, die übrigen Teile mehr fleckig.

Mikroskopisch (s. Fig. 5). Das Gewebe ziemlich komprimiert und zwar im Zentrum stärker als in der Peripherie. Der Russ teils herdweise, teils vereinzelt, das erstere vorwiegend in der Nähe der Infundibula und an den Gefässen und zwar grossenteils in groben Klumpen, das letztere mehr im Zentrum und zwar meist an Rundzellen gebunden, bald im Lumen, bald an der Wandung und im Gewebe. Die Menge der freien feinen Russpartikelchen ist ebensogross als die der Russzellen und Klumpen, auch in den Lymphknötchen ist ebenso reichlicher Russ, aber hier fast ausschliesslich frei, nur einzelne Russzellen. Auch hier eine Parasitenansiedelung, aber nur im Unterlappen und sehr spärlich, diese Stelle stark entzündlich und russreich.

Die linke Lunge (s. Fig. 6). Fast überall gleichmässig fleckig, am Rand emphysematös, Russ meist vereinzelt, zum grossen Teil an epitheliale, weniger an lymphoide Zellen gebunden, bald im Lumen, bald an der Wandung, im Gewebe nur freie

Russpartikelchen. Der Russ in den Lymphknötchen hier spärlicher als in der rechten Lunge.

b) Bronchialdrüsen. Die rechte Drüse reichlicher russhaltig als die linke, die Anordnung wie bei Versuch 6, das gelbe Pigment gebunden an Russpartikelchen.

9. Versuch. Kaninchen, grauweiss, Körpergewicht 1520 g am 1. Versuchstag, 13. Januar 1908. Dauer der Inhalation 60 Stunden, täglich durchschnittlich zumeist 10 Stunden. Dauer des Pneumothorax 11 Tage. Versuchsdauer 19 Tage. Anlegung des Pneumothorax (links) durch Einblasung von 45 ccm Luft. Durchleuchtung positiv. Wiederholung (60 ccm) am 14., ebenso 30 ccm am 16. und am 18. Tag, dann Tötung durch Nackenschlag.

Obduktionsbefund.

a) Lunge (s. Fig. 1). Die linke Lunge. Makroskopisch. Kollabiert, viel stärker schwarz gefärbt als die rechte. An der lateralen Fläche des Unterlappens zeigen sich mehrere schräg laufende intensiv schwarz gefärbte Streifen, deren Intensität nach dem unteren Teil hin zunimmt. Der paravertebrale Teil des Oberlappens stärker gefärbt als das übrige.

Mikroskopisch (s. Fig. 3). Das Zentrum atelektatisch, sowohl Brochien, als Gefässe in diesem Teil mässig komprimiert. Russ im Zentrum reichlich, zum grossen Teil an Zellen gebunden. Rundzellen häufiger als epitheliale bald im Lumen, bald an der Wandung, weniger im Gewebe. Freier Russ ziemlich zahlreich.

Die rechte Lunge. Makroskopisch. Der Unterlappen und zwar dessen unterer lateraler Teil relativ stark gefärbt, hier finden sich 3 oder 4 schräg angeordnete Streifen, aber im Vergleich mit dem Unterlappen der linken Lunge viel schwächer.

Mikroskopisch (s. Fig. 4). Russ meist an epitheliale Zellen gebunden, zum grossen Teil wandständig, Zentrum und Peripherie kein Unterschied, Russ in den Lymphknötchen spärlich.

b) Bronchialdrüsen. Die linke Drüse enthält vereinzelte oder zusammengeballte Russpartikelchen und ganz zerstreute rundliche oder ovale Russzellen in der Anordnung wie bei Versuch 6. Die rechte Drüse enthält weniger Russ als die linke und zwar nur vereinzelte Russpartikelchen, fast ausschliesslich an gelbes Pigment gebunden.

10. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 1750 g am ersten Versuchstag, 27. Februar 1908. Dauer der Inhalation 47 Stunden, täglich zumeist 12 Stunden. Dauer des Pneumothorax

8 Tage und 6 Stunden. Versuchsdauer 13 Tage. Anlegung des Pneumothorax (links) durch Luft-Einblasung (60 ccm) am 5. Versuchstag. Durchleuchtung positiv. Wiederholung der Einblasung (60 ccm) am 12. Tag, Entleerung der eingeblasenen Luft am 13. Tag, um Wiederentfaltung der komprimierten Lunge zu erzielen. Bei der Durchleuchtung zeigt sich der Pneumothorax nicht vollständig geschwunden. Dann Tötung durch Nackenschlag.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die linke Lunge. Makroskopisch. Die linke Lunge noch kollabiert, die laterale untere Fläche des Oberlappens und die obere Hälfte des Unterlappens atelektatisch und intensiv schwarz gefärbt, der paravertebrale, sternale und parasternale Teil des Unterlappens ebenso intensiv, zum Teil stärker als das übrige.

Mikroskopisch. Hier und da lobuläre Pneumonie. Die Menge des Russes ist in beiden Lappen etwa gleich, aber sehr viel grösser als in den rechten Lungenlappen. Der Russ ist zum grössten Teil an Zellen und zwar hauptsächlich an lymphoide gebunden. Die Anordnung wie bei Versuch 9.

Die rechte Lunge. Die Spitze des Oberlappens und der paravertebrale Teil des Unterlappens stärker gefärbt als das übrige, das Zentrum mehr als die Peripherie. Der Russ meist an epitheliale Zellen gebunden, teils im Lumen, teils an der Wandung. Freier Russ weniger reichlich als in der rechten Lunge.

b) Bronchialdrüsen. Die beiden Drüsen ziemlich stark russhaltig, die linke etwas mehr als die rechte, der Russ am stärksten in den angrenzenden Lymphgängen der Follikularstränge und Follikeln und in den peripheren Abschnitten der Follikularstränge. Metastatische Russzellen nicht vorhanden.

11. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 1500 g am ersten Versuchstag, 27. Februar 1908. Dauer der Inhalation 47 Stunden, täglich durchschnittlich 12 Stunden. Dauer des Pneumothorax 8 Tage. Versuchsdauer 13 Tage. Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Luft-Einblasung (60 ccm) am 5. Versuchstag. Durchleuchtung deutlich positiv. Wiederholung (30 ccm) am 9. Tag. Herauspumpung der eingeblasenen Luft am 13. Tag. Bei der Durchleuchtung der Pneumothorax verkleinert, aber noch nachweisbar. Neue Durchleuchtung am 14. Tag: der Pneumothorax nur noch angedeutet. Dann Tötung durch Nackenschlag.

Obduktionsbefund.

Weil ich annahm, dass trotz der Herauspumpung der Luft die Lunge immer noch kollabiert sei, verfuhr ich diesmal etwas anders:

Vor Eröffnung der Brusthöhle blies ich durch die Trachea Luft ein, unterband dann die Trachea und eröffnete dann erst die Brusthöhle.

a) Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die rechte Lunge ist trotzdem kleiner als die linke. Der innere Mittellappen ist vollständig atelektatisch und schwarz gefärbt. Die Peripherie erscheint mehr diffus bläulichschwarz, in ihr sind mehrere intensiv schwarze Pigmentpünktchen markiert. Der paravertebrale, sternale und parasternale Teil des Unterlappens ist ebenso intensiv diffus gefärbt.

Die linke Lunge. Makroskopisch. Die linke Lunge viel weniger dunkel, der obere Lappen stärker als der untere, die Spitze des Oberlappens und die mediale Fläche des Unterlappens stärker als das übrige.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt kein Resultat, weil durch die kräftige Lufteinblasung die Alveolarsepta übermässig ausgedehnt, zum Teil zerrissen sind, wie bei hochgradigem Emphysem.

b) Bronchialdrüsen. Die linke Drüse etwas mehr russhaltig als die rechte. Die Russanordnung wie bei Versuch 5, das gelbe Pigment enthält feine Russkörnchen in spärlicher Menge und zwar in den Vasa efferentia etwas reichlicher als in den übrigen Teilen.

III. Pneumothorax mit nachfolgender Russinhalation.

12. Versuch. Kaninchen, grauweiss, Körpergewicht 1950 g am ersten Versuchstag, 2. Januar 1908. Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Luft-Einblasung (60 ccm'. Durchleuchtung positiv. Einsetzung ins Russzimmer 18 Stunden nach der Operation. Wiederholung der Einblasung (90 ccm) am 6. Versuchstag. Dann Tötung durch Nackenschlag. Gesamtdauer des Pneumothorax 5 Tage und 2 Stunden. Dauer der Russinhalation 21 Stunden. Versuchsdauer 5 Tage und 2 Stunden.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die rechte Lunge kollabiert, das Gewebe hart und lederartig, die Oberfläche rüb und feinkörnig. Der paravertebrale Teil und die mediale Fläche des Oberlappens und der zentrale Teil des Unterlappens vollständig atelektatisch und bräunlichrot, der übrige Teil teils diffus, teils fleckig bläulichschwarz, das zwischen den Flecken liegende Gewebe bräunlichrot.

Mikroskopisch. Das Gewebe im Zentrum mehr komprimiert, ebenso die Bronchien und die Gefässe im atelektatischen Teil. Der Russ im Oberlappen stärker, im Mittellappen schwächer, zum grossen

Teil in groben Klumpen, wenig Russzellen, im Zentrum mehr als in der Peripherie und zwar hier mehr an epitheliale als an lymphoide Zellen gebunden, vorwiegend wandständig.

Die linke Lunge. Die linke Lunge normal lufthaltig, beide Lappen viel stärker gefärbt als bei der rechten Lunge. Russ teils herdweise (peribronchiale, perivaskuläre und periinfundibuläre Anhäufung), teils vereinzelt, zum grossen Teil im Lumen und an der Wandung, weniger im Gewebe, meist an Zellen gebunden. Freie feine Russkörnchen nicht zahlreicher als in der rechten Lunge.

b) Bronchialdrüsen. Beide Drüsen gleichmässig nur spärlich russhaltig, die Anordnung wie bisher immer.

13. Versuch. Kaninchen, weiss, Körpergewicht 1460 g am ersten Versuchstag, 30. Dezember 1907. Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Lufteinblasung (60 ccm). Durchleuchtung positiv. Einsetzung ins Russzimmer sofort nach der Operation. Wiederholung der Einblasung mit 60 ccm am 2., mit 60 ccm am 4., mit 30 ccm am 6. Tage. Dann Tötung durch Nackenschlag. Gesamtdauer des Pneumothorax 7 Tage und 2 Stunden. Dauer der Inhalation 56 Stunden im Laufe der gesamten Versuchsdauer von 7 Tagen und 2 Stunden.

Obduktionsbefund.

Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die rechte Lunge komprimiert auf etwa ²/₃ der linken, der obere und äussere mittlere Lappen stärker bläulichschwarz gefärbt als das übrige, der paravertebrale Teil des Unterlappens bräunlichrot.

Mikroskopisch. Das Zentrum stärker komprimiert als die Peripherie, ebenso die Bronchien und die Gefässe im zentralen atelektatischen Teil stärker als im übrigen Teil. Der Russ findet sich in sämtlichen Lappen im Zentrum stärker als in der Peripherie. Russanordnung teils in groben Ballen, teils an Zellen meist epithelialer Natur gebunden, bald im Lumen, bald wandständig.

Die linke Lunge. Beide Lappen gleichmässig fleckig gefärbt, kein Unterschied von der rechten. Russ teils herdweise, teils vereinzelt. Freier Russ spärlicher als in der rechten Lunge.

14. Versuch. Kaninchen, weiss und schwarz gefleckt, Körpergewicht 1900 g am ersten Versuchstag, 9. Januar 1908. Anlegung des Pneumothorax (links) durch Lufteinblasung (60 ccm). Durchleuchtung positiv. Wiederholung mit 30 ccm am nächsten Tag. Einsetzung ins Russzimmer 20 Stunden nach Anlegung des Pneumothorax.

Wiederholung der Lufteinblasung mit 45 ccm am 4. Tage. Dann Tötung durch Nackenschlag. Gesamtdauer des Pneumothorax 4 Tage. Dauer der Inhalation 28 Stunden. Versuchsdauer 4 Tage.

Obduktionsbefund.

a) Lunge (s. Fig. 2). Die linke Lunge. Makroskopisch. Die linke Lunge kollabiert auf etwa 1/3 der rechten. Das Gewebe beider Lappen lederartig, atelektatisch, bräunlichrot, die hinteren lateralen Teile des Ober- wie des Unterlappens inselförmig blau gefärbt.

Mikroskopisch (s. Fig. 7). Das Gewebe gleichmässig komprimiert, total atelektatisch, vollständig frei von Russ. Abgesehen von der makroskopisch wahrnehmbaren blaugefärbten Stelle nur mit stärkerer Vergrösserung freie, feine Russkörnchen im ganzen Gesichtsfeld zerstreut nachweisbar, die Lymphknötchen russfrei.

Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die rechte Lunge normal lufthaltig. Der innere Mittellappen schwach fleckig bläulichschwarz, die übrigen Lappen gleichmässig stärker ebenso gefärbt. An der lateralen Fläche des Unterlappens 4 oder 5 schräg verlaufende parallele stärker gefärbte Zonen.

Mikroskopisch (s. Fig. 8). Die Randpartie der beiden Lappen emphysematös. Der Russ meistens in groben Klumpen, Russzellen spärlich, teils herdweise, teils vereinzelt. Freie Russkörnchen spärlich.

b) Bronchialdrüsen. Der Russ in der linken Drüse nur zerstreut in der Kapsel und in den Follikeln, fast ausschliesslich an das gelbe Pigment gebunden, in der rechten Drüse reichlicher Russ als in der linken und zwar meist in den Follikeln, etwas weniger in den Follikularsträngen. Russzellen nicht nachzuweisen.

15. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 2010 g am ersten Versuchstag, 10. Januar 1908. Anlegung des Pneumothorax (links) mit Lufteinblasung (60 ccm). Durchleuchtung deutlich positiv. Einsetzung ins Russzimmer sofort nach der Operation. Wiederholung der Einblasung mit 45 ccm am 3., mit 90 ccm am 6. Tag. Tötung durch Nackenschlag am 8. Versuchstag. Gesamtdauer des Pneumothorax 7 Tage. Dauer der Inhalation 59 Stunden.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die linke Lunge. Die linke Lunge nur wenig kollabiert, aber weniger gefärbt als die rechte, der obere Lappen stärker als der untere, die mediale Fläche und der periphere

Teil des Unterlappens am schwächsten. Der Russ zum grossen Teil an lymphoide Zellen gebunden.

Die rechte Lunge. Russanordnung in der rechten Lunge wie in der linken. Freier Russ links und rechts fast gleichmässig.

b) Bronchialdrüsen. Der Russ in beiden Drüsen nur mit stärkerer Vergrösserung nachweisbar, die rechte Drüse etwas mehr russhaltig als die linke. Anordnung wie bei Versuch 14. In den Vasa efferentia der rechten Drüse einige an das gelbe Pigment gebundene Russpartikelchen.

16. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 1950 g am ersten Versuchstag, 10. Januar 1908. Anlegung des Pneumothorax (rechts) durch Lufteinblasung (75 ccm), Durchleuchtung deutlich positiv. Einsetzung ins Russzimmer 3 Stunden nach der Operation. Wiederholung der Einblasung (30 ccm) am 3. Versuchstag. Das Tier starb in der Nacht darauf. Dauer des Pneumothorax ungefähr 34 Stunden, Dauer der Inhalation 22 Stunden.

Obduktionsbefund.

a) Lunge. Die rechte Lunge. Makroskopisch. Die rechte Lunge stark kollabiert, die sämtlichen Lappen total atelektatisch, das Gewebe lederartig. Ein kleines Stück oben und unten am sternalen und parsternalen Teil des Unterlappens sowie ein kleines Stück des inneren Mittellappens fleckig oder inselförmig blau gefärbt, das übrige bräunlichrot.

Mikroskopisch (s. Fig. 9). Das Gewebe hochgradig komprimiert und zwar im Zentrum stärker als in der Peripherie, die kleinen Bronchien und Gefässe leichter komprimiert. Das Gewebe zum grossen Teil frei von Russ, die makroskopisch blau gefärbte Stelle wenig russhaltig. Der Russ in den Bronchien und in der Alveolarlumina meist an Zellen gebunden. Die freien feinen Russpartikelchen nicht nur an deutlich russhaltigen Stellen, sondern auch an makroskopisch, sogar mit schwächerer Vergrösserung russfrei scheinenden Stellen, hier ausschliesslich in kapillären Saftkanälen. Der Russ an den Lymphknötchen spärlicher als links.

Die linke Lunge. Die linke Lunge mässig schwarz gefärbt, am Unterlappen stärker. Der Russ meist in groben Klumpen, teils herdweise, teils vereinzelt.

b) Bronchialdrüsen. Die rechte Drüse frei von Russ, die inke enthält nur spärliche freie Partikelchen in Kapsel und Follikeln.

IV. Sonstige Versuche verschiedener Art.

a) Russinhalation mit künstlicher Pleuritis.

17. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 2420 g am ersten Versuchstag, 14. Januar 1908. Dauer der Inhalation 55 Stunden, täglich durchschnittlich 9 Stunden. Einspritzung von sterilisierter 10%iger Kochsalzlösung (10 ccm) in die linke Brusthöhle, um eine künstliche Pleuritis zu erzielen. In der Durchleuchtung war die Flüssigkeit nicht nachweisbar, Körpertemperatur im Rektum 38,6 ° C. Durchleuchtung 7 Tage nach der Einspritzung: die linke Hälfte des Zwerchfells steht etwa 3 cm höher als die rechte, die Bewegungen beim Atmen sind auf der linkenSeite sehr träg. Wiederholung der Einspritzung (10 ccm) am selben Tage. Durchleuchtung zwei Tage später. Die Schattierung des linken unteren Teiles verändert, die ganze linke Thoraxhälfte leicht dunkler als die rechte. Weitere Durchleuchtung zwei Tage später: Die Abdunkelung der ganzen linken Seite nimmt erheblich zu, Körpertemperatur 39,3 ° C. Das Tier wird 11 Tage nach der ersten Einspritzung durch Nackenschlag getötet. Versuchsdauer 18 Tage.

Obduktionsbefund.

a) Pleura. Die Pleura pulmonalis ist in grosser Ausdehnung einerseits mit der Pleura costalis, andererseits mit der Pleura pericardiaca verwachsen, und zwar teils fest durch eine weissgraue fibrinöse, teils locker durch eine dunkelrote gelatineartige Masse. In der linken Brusthöhle Ansammlung von etwa 15 ccm dunkelroter Flüssigkeit.

b) Lunge. Die linke Lunge. Makroskopisch. Der obere Lappen stärker bräunlichschwarz als der untere, und zwar besonders intensiv an der Stelle, wo die feste Pleuraverwachsung ist.

Mikroskopisch (s. Fig. 10 und 11). Das Gewebe am stärksten im Oberlappen komprimiert. Die kleinen Bronchien und Gefässe zum Teil geknickt, sowohl das pulmonale als das kostale Pleuragewebe deutlich verdickt und zellig infiltriert mit Fibrinausscheidung. Der Russ im Lungengewebe sehr reichlich, teils als Russzellen, teils frei, reichliche Russzellen in den Bindegewebszügen. Das Pleuragewebe stellenweise strangförmig in das Lungengewebe sich hineinerstreckend. Der Russ in der Pleura pulmonalis und über die Verwachsungslinie hinüber in der Pleura costalis fast ausschliesslich an Rundzellen gebunden. Freier Russ im Lungengewebe, sowie in der Pleura pulmonalis, dagegen nicht nachweisbar in der Pleura costalis. Der Russ im Unterlappen sehr spär-

lich, ebenso die russhaltigen Wanderzellen der Pleura des Unterlappens.

Die rechte Lunge. Sämtliche Lappen viel weniger russhaltig als in der linken, an den Rändern emphysematös. Die Pleura pulmonalis teilweise verdickt, keine Wanderzellen.

c) Bronchialdrüsen. Beide Drüsen nur spärlich russhaltig und zwar in ziemlich gleichem Grade.

18. Versuch. Kaninchen, schwarzweiss, Körpergewicht 2250 g am ersten Versuchstag, 14. Januar 1908. Dauer der Russinhalation 55 Stunden, täglich durchschnittlich 9 Stunden. Einspritzung von 10 ccm sterilisierter 10%iger Kochsalzlösung in die rechte Brusthöhle. Körpertemperatur 39,8° C. Durchleuchtung sieben Tage nach der Operation: keine Veränderung nachweisbar. Wiederholung der Einspritzung mit 20 ccm. Durchleuchtung zwei Tage danach: die rechte Diaphragmahälfte steht etwas höher als die linke. Wiederholung der Einspritzung mit 10 ccm weitere zwei Tage nachher, Körpertemperatur 39,6° C. Dann Tötung durch Nackenschlag 11 Tage nach der erstmaligen Einspritzung. Versuchsdauer 18 Tage.

Obduktionsbefund.

a) Pleura. Die Pleura pulmonalis an dem rechten Unterlappen stellenweise verdickt und zellig infiltriert. Russ weder im Pleuragewebe, noch in den subpleuralen Lymphknötchen.

b) Lunge. Sämtliche Lappen in beiden Lungen fast gleichmässig fleckig bläulichschwarz, die Anordnung des Russes wie bei Versuch 10 in der rechten Lunge.

c) Bronchialdrüsen. Spärliche Russpartikelchen in der rechten Drüse, in der linken kaum nachzuweisen.

b) Russinhalation mit Seropneumothorax.

19. Versuch. Kaninchen, grau, Körpergewicht 2530 g am ersten Versuchstag, 14. Januar 1908. Dauer der Russinhalation 55 Stunden, täglich 9 Stunden. Einspritzung von 60 ccm sterilisierter 0,9%iger Kochsalzlösung in die linke Brusthöhle am 7. Versuchstag, um Hydrothorax zu erzielen. Bei der Durchleuchtung die eingespritzte Flüssigkeit nicht nachweisbar. Wiederholung der Einspritzung mit 60 ccm am nächsten Tag. Bei der Durchleuchtung zeigt sich die Schattierung der Flüssigkeit etwa 3 cm hoch unmittelbar oberhalb des Zwerchfells, ihre Oberfläche ist sehr beweglich, oberhalb dieser Schattierung ist alles hell (wahrscheinlich Pneumothorax! es drang Luft mit der Flüssigkeit in die Brusthöhle hinein), die linke Lunge kollabiert nach

dem Zentrum zu. Bei einer neuen Durchleuchtung 6 Tage später [1]) ist das Hydropneumothoraxbild vollständig verschwunden. Weitere Einspritzung von 60 ccm Kochsalzlösung und 15 ccm Luft. Durchleuchtung positiv. Bei der folgenden Durchleuchtung zwei Tage später ist der Pneumothorax deutlich nachweisbar, aber die Flüssigkeit fast ganz resorbiert. Neue Einspritzung von 120 ccm Kochsalzlösung. Das Tier starb 10 Minuten nachher. Versuchsdauer 15 Tage.

Obduktionsbefund.

Flüssigkeitsansammlung in beiden Brusthöhlen, links beträgt sie zirka 10 ccm mehr und ist blutig gefärbt, rechts gelblich schaumig.

a) Lunge. Die linke Lunge. Makroskopisch. Die linke Lunge kollabiert, an der Spitze partielle pleurale Verwachsung, die beiden Lappen viel stärker fleckig schwarz gefärbt als an der rechten Lunge.

Mikroskopisch. Das Zentrum am stärksten komprimiert. Russ im Zentrum am reichlichsten, meist an Rundzellen gebunden, zum grossen Teil in den Alveolarlumina. Freier Russ spärlich, das partielle verdickte Pleuragewebe frei von Russ.

Die rechte Lunge. Die rechte Lunge fleckig, an der Peripherie etwas stärker gefärbt als im Zentrum. Russ zum grossen Teil wandständig, teils in groben Klumpen, teils an epitheliale, nur spärlich an lymphoide Zellen gebunden.

b) Bronchialdrüsen. Der Russ in der rechten Drüse ziemlich reichlich, meist an den angrenzenden Lymphgängen, weniger in den Follikeln, teils frei, teils in groben Klumpen; in der linken Drüse viel weniger Russ, fast aller in den angrenzenden Lymphgängen.

Versuchsergebnisse.

Versuchen wir nun, das Ergebnis dieser Versuche zusammenzufassen, so wäre folgendes zu sagen:

1. Bei der ersten Reihe der Versuche, den Kontrollversuchen 1, 2 und 3 färben die Lungen sich gleichartig fleckig, die rechte etwas stärker als die linke, der obere Lappen dunkler als der mittlere oder untere; die Schwärzung des peripheren und zentralen Teils zeigt keine derartig regelmässigen Unterschiede. Mikroskopisch erscheint die An-

[1]) In der Zwischenzeit musste einer Erkrankung wegen die Versuche ausgesetzt werden.

ordnung des Russes teils herdweise, teils vereinzelt und zwar grösstenteils in den Alveolarlumina, weniger an den Alveolarwandungen, teils als sogenannte Russzellen und zwar meistens an epitheliale, viel weniger an lymphoide Zellen gebunden, teils in groben Anhäufungen, teils endlich in feinen freien Partikelchen. Die Russzellen befinden sich meist in den Lumina, weniger an der Wandung der Alveolen, die Anhäufungen grösserer Russpartikelchen haben ihren Platz am häufigsten an der Wandung der Alveolargänge und im periinfundibulären Bindegewebe, weniger im peribronchialen und perivaskulären Bindegewebe, die freien Russpartikelchen lagern vorwiegend im interzellulären Bindegewebe, in den kapillaren Saftkanälchen und in den peribronchialen, perivaskulären und pulmonalen Lymphknötchen.

Die Bronchialdrüsen sind stets russhaltig, die linke etwas mehr als die rechte; am meisten lagert der Russ an der Innenseite der Follikel, weniger in den Follikeln selbst und in den Follikularsträngen. Der Russ erscheint teils als vereinzelt feine Körnchen, teils als Anhäufung in und zwischen den Lymphzellen.

2. Bei der zweiten Reihe der Versuche, 4—11, bei denen erst verschiedene Stunden lang Russinhalation vorgenommen und dann künstlicher Pneumothorax angelegt wurde, waren die Ergebnisse folgende:

Auf der Lungenseite, auf der der Pneumothorax angelegt war, wird das Gewebe je nach der Wirkung des Druckes komprimiert und zwar das Zentrum stärker als die Peripherie. Bei der Eröffnung der Brusthöhle fällt es ohne weiteres ins Auge, dass die schwarz gefärbte Pneumothoraxlunge zusammengepresst zwischen dem Herzen und der Wirbelsäule liegt, während die andere zunächst in rosa-grauweisser Grundfarbe erscheint. Erst durch die langsame Zusammenziehung — falls die Trachea vorher nicht unterbunden war — wird auch sie allmählich schwärzer, aber längst nicht so dunkel wie die Kollapslunge: augenscheinlich enthält sie weniger Kohle als die letztere.

Dies Verhältnis traf in 7 von 8 Fällen zu, nur in einem Fall (Versuch 7) waren beide gleichmässig dunkel, in letzterem war die Kompression der Lunge infolge eines technischen Fehlers nicht genügend ausgefallen. Das komprimierte Gewebe ist lederartig, mehr oder weniger luftleer, die Alveolarwandungen nähern sich einander, wobei sie gelockert und wellenförmig geschlängelt erscheinen, im Zentrum des Lungengewebes liegen sie meist dicht aneinander, so dass hier die Alveolarlumina schmal und spaltenartig erscheinen oder gar kaum zu erkennen sind. In der Kollapslunge liegt der Russ meist in den Alveolarlumina, weniger an den

W a n d u n g e n, noch weniger im interalveolären Bindegewebe und zwar zum grossen Teil an lymphoide, weniger an epitheliale Zellen gebunden, während er sich in der nicht kollabierten Lunge hauptsächlich an den Alveolarwandungen, weniger in den Lumina und fast gar nicht im Gewebe findet und die Bindung an epitheliale Zellen häufiger ist als die an lymphoide. Die freien feinen Russpartikelchen und die groben Anhäufungen sind in der Kollapslunge zahlreicher als in der anderen Lunge. Aus diesen Verhältnissen geht also ohne weiteres hervor, dass die atmende Lunge sich in den Tagen der Pneumothoraxbehandlung bis zu einem gewissen Grade durch Entfernung des Russes durch die Bronchien gereinigt hatte, während der Russ der Kollapslunge teils innerhalb der Alveolen liegen geblieben, teils reichlicher in das Lungengewebe selbst übergetreten war. In 5 bis 8 Fällen findet sich die Russablagerung im Zentrum stärker als in der Peripherie, in einem Fall ist es umgekehrt, in den zwei übrigen Fällen zeigt sich kein erheblicher Unterschied. Dieses Verhalten ist beiden Lungen gemeinsam. In den intrapulmonalen Lymphknötchen findet sich ausnahmslos Russablagerung und in vielen Fällen (Versuch 5, 6, 8, 9, 10) in der Kollapslunge stärker als in der anderen Lunge. Der Russ erscheint hier bald in freien Körnchen, bald als Anhäufung, an Zellen gebunden fand er sich nur in einem Falle (Versuch 8).

Was die Bronchialdrüsen betrifft, so verhalten sich diejenigen der Pneumothoraxseite zu denen der anderen Seite ganz ebenso wie die beiden Lungen. In 5 von 8 Fällen ist die auf der Pneumothoraxseite liegende Bronchialdrüse stärker russhaltig als die andere, in einem Teile ist es allerdings umgekehrt, für die übrigen Fälle fehlt das Material. Die Anordnung des Russes in den Drüsen ist in allen Fällen gleichmässig und stimmt mit derjenigen der ersten Versuche (1—3) überein, metastatische Russzellen sind nur in 2 Fällen (Versuch 5 und 9) in spärlicher Menge vorhanden. In den Vasa efferentia findet sich nur in einem Falle Russ (Versuch 11); er ist aber ganz zerstreut. Der Grad der Russablagerung erwies sich in den Lungen, welche verschieden lange dem Pneumothorax ausgesetzt worden waren, nicht deutlich different, was wohl mit dem ungleichen Grade der Russaufnahme in den einzelnen Fällen zusammenhing. Dagegen konnte man mikroskopisch sich sicher überzeugen, dass die Menge der Russpartikelchen in der Kollapslunge bei der zweiten Versuchsreihe (4—11) nicht nur scheinbar ihrem verkleinerten Volumen entsprechend, sondern auch absolut reichlicher ist als in der nicht kollabierten Lunge.

3. Bei der dritten Versuchsreihe 12—16, bei denen die Reihenfolge der Eingriffe umgekehrt war, nämlich erst der Pneumothorax

angelegt und dann die Russinhalation ausgeführt wurde, sind die Ergebnisse, wie zu erwarten, umgekehrt ausgefallen.

In 2 von 5 Fällen, Versuch 14 und 16, ist die Kollapslunge fast vollständig frei von Russ, abgesehen von ganz partieller schwacher Pigmentierung, während in den 3 übrigen Fällen, bei denen die Kompression der Lunge durch Pneumothorax offenbar nicht völlig oder doch nicht auf einmal gelungen war, die Kollapslunge etwas russhaltig ist, freilich doch immer noch sehr viel weniger als die nicht kollabierte. Die Russanordnung in der nicht kollabierten Lunge ist derjenigen der ersten Versuchsreihe durchaus ähnlich; in der kollabierten Lunge dagegen beschränkt sich die Verteilung des Russes hauptsächlich auf den zentralen Teil, und zwar tritt er teils an epitheliale und lymphoide Zellen gebunden, in Gestalt einzelner oder gruppierender freier Körnchen auf. Völlig russfrei waren die Kollapslungen übrigens auch in den 2 oben genannten Fällen nicht (Versuch 14, 16). Zeigten sich auch makroskopisch und sogar bei schwachen mikroskopischen Vergrösserungen kaum russhaltige Stellen, so brachte doch stärkere Vergrösserung feine Russkörnchen in den Saftkanälchen zur Erscheinung. Die Russhaltigkeit der Lymphknötchen entspricht der des Lungengewebes. Die Bronchialdrüsen zeigen in 2 Fällen (Versuch 12 und 13) gleichstarke Russanhäufungen — eine Beobachtung, die wieder darauf hinwies, wie schwer sich die Drüsen bei vollatmenden und wie leicht sie sich bei stillstehenden Lungen füllen —; in 2 anderen Fällen (Versuch 14 und 16) enthalten sie auf der Pneumothoraxseite fast gar keinen Russ.

4. Die letzte Reihe, Versuch 17—19, lässt sich nicht eigentlich zusammenfassen. Hier ist nur zu betonen, dass in je einem Falle von Pleuritis (Versuch 17) und Hydropneumothorax (Versuch 19) die Verteilung des Russes in der Lunge der betroffenen Brustseite genau dasselbe Bild ergibt, wie beim Pneumothorax. Ferner erscheint mir der Nachweis wichtig, dass die russhaltigen, einkernigen Leukozyten vom Lungenparenchym aus durch die Pleura pulmonalis und ihre Verwachsung mit der Pleura costalis in diese letztere ausgewandert sind.

Über die Schicksale eingeatmeter feinkörniger Fremdkörper: nämlich, dass sie zum grossen Teil an den Wandungen der oberen Luftwege, der Nase, des Rachens, des Kehlkopfes anhaften, aber doch ein Teil von ihnen durch die Trachea und Bronchien bis in die Lungenalveolen hineindringt, und dass sie teils dem sezernierten Schleim beigemischt wieder durch die Luftwege expektoriert, teils aber weiter in das Lungenparenchym hineingesaugt und durch die Lymphbahnen nach den Bronchialdrüsen verschleppt werden —

darüber sind von vielen Autoren experimentelle Untersuchungen angestellt worden, welche die Sektionsprotokolle von menschlichen Leichen im wesentlichen völlig aufklären. Besonders ausführlich hat Arnold auf Grund seiner Inhalationsversuche mit verschiedenen Staubsorten darüber geschrieben. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Fleiner auf Grund seiner Versuche über die Resorption von Blut und flüssiger Tusche durch Lunge und Pleura. Das Verhalten des inhalierten Russes in den Lungen bei meinen Versuchen (Versuch 1 bis 3) — abgesehen von denen mit künstlich erzeugtem Pneumothorax oder Hydropneumothorax sowie Pleuritis — stimmt im grossen und ganzen mit der Arnoldschen Beschreibung von weniger starker Russinhalation überein.

Für die normale Auswanderung der inhalierten Russpartikelchen aus der Lunge kommen nach Arnold u. A. 3 Hauptwege in Betracht:

Der erste ist die Ausscheidung durch die Luftwege. Die in den Alveolarlumina befindlichen freien oder auch an Wanderzellen und desquamierte Epithelzellen gebundenen Russteile werden, mit bronchialem Sekret gemischt, wieder expektoriert, wobei die Atembewegung der Lungen und die Flimmerbewegung des Bronchialepithels die grösste Rolle spielen.

Der zweite Weg ist der durch das Lymphsystem, und zwar hat man ihn sich folgendermassen vorzustellen. Die Staubmassen erreichen teils durch direkte Kommunikation von den Alveolarlumina aus die Lymphbahnen, — sei es durch feine Kanälchen (so nach Sikorsky), sei es durch sogenannte Pseudostomata (Klein) —, teils werden sie einfach durch die mechanisch perforierte Alveolarwandung hindurch in das Parenchym hineingedrängt. Von hier aus gelangen sie zunächst in die nicht mit eigenen Wandungen versehenen Saftkanälchen der Alveolarwandungen, und werden von ihnen den grösseren Lymphbahnen mit selbständigen Wandungen zugeführt, bis sie die Bronchialdrüsen erreichen. Unterwegs passieren die Russmassen je nach dem Zirkulationsbezirke die pulmonalen, peribronchialen, perivaskulären, subpleuralen oder pleuralen Lymphknötchen, die einerseits mit dem Saftkanalsystem und andererseits durch ihre Fortsätze mit den interalveolären Leisten und deren Saftlakunen in Verbindung stehen, und bleiben zum Teil in derselben lange Zeit sitzen, indem diese Knötchen wie ein Filter wirken. Auf diesem zweiten Wege können die inhalierten Fremdkörper sowohl frei als in Zellen aufgenommen verschleppt werden.

Der dritte Weg, dessen Beziehung zur Russauswanderung Arnold nur bei langdauernder stärkerer Inhalation beobachtete, ist eine Kommunikation von den peribronchialen Lymphräumen aus durch

die Bronchialwand in das Bronchiallumen. Nach meiner Ansicht kommt dieser Weg für unsere Fragestellung wohl kaum in Betracht, die Verteilung des Russes, wie ich sie gefunden habe, kann nur ein Ergebnis der respiratorischen Bewegungen einerseits, der intrapulmonalen Lymphbewegungen andererseits sein.

Das wesentlichste Ergebnis meiner Untersuchungen ist offenbar die Tatsache, dass die Unterbrechung der Russeinatmung bei gleichzeitiger Anlegung eines Pneumothorax zu einer Reinigung der weiteratmenden Lunge durch den Bronchialweg führte, während die Kollapslunge die Kohle den Luftwegen gegenüber offenbar zurückhielt, sie dagegen den Lymphwegen in stärkerem Grade als die funktionierende Lunge übergab. Die Selbstreinigung der Lunge durch die Respiration entspricht den bekannten Erfahrungen am Menschen über die Expektoration von „Staubzellen“, d. h. intraalveolär mit Staub überladenen Wanderzellen (vielleicht auch Epithelien). Wir dürfen annehmen, dass diese Zellen die Alveolen zum Teil auf Grund ihrer eigenen Wanderfähigkeit, zum Teil infolge der mechanischen Austreibung durch die Wirbelbewegung der Respirationsluft verlassen, um dann weiterhin von den Flimmerzellen der Bronchioli weitergeschleppt zu werden. In dieser Reinigung liegt unverkennbar ein für die Befreiung der Lungen von gefährlichen Eindringlingen, z. B. Bakterien, sehr bedeutungsvolles Prinzip. Der Lungenkollaps bedeutete den Ausfall dieser Reinigung, soweit sie durch die Respirationsbewegungen zustande kommt. Die Auswanderung von Staubzellen in die Bronchien durch Eigenbewegung kann dagegen durch den Kollaps nicht wesentlich gehemmt werden. Die Tatsache, dass eine ausgeprägte Differenz der atmenden und der kollabierten Lunge nachweisbar war, deutete demnach direkt darauf hin, dass die Selbstreinigung zu mindestens sehr erheblichem Teile durch die Respirationsbewegung veranlasst wird.

In der Kollapslunge lag der Russ sowohl in den Alveolarlumina, als in dem Lymphsystem reichlicher als in der anderen Lunge. Werden die Russpartikel intra- oder extrazellulär in den Alveolen zurückgehalten, so erhöhen sich naturgemäss dadurch die Chancen für ihre Aufnahme in das Lymphsystem der Lunge. Denn unverkennbar bilden sie ja einen, wenn auch leichten Reiz, welcher phagozytäre Zellen anlockt, ohne dieselben abzutöten; die Rückwanderung der Russzellen in die Alveolarwand ist jederzeit möglich, und wird bei Ruhelage der Lunge und bei kollabierten Alveolen besonders leicht erfolgen. Es ist auch sehr wohl denkbar, dass schon die Entspannung der Alveolarwand die Einwanderung erleichtert, während die respiratorische Dehnung derselben ein Hemmnis setzt; vielleicht ist die Geringfügig-

keit der Invasion der Russzellen in der atmenden Lunge in meinen Experimenten auf ein derartiges durch die forcierte Inspiration (vikarierendes Emphysem!) besonders gesteigertes Hemmnis zu beziehen. Bei der Weiterbewegung der Russzellen in den Lymphbahnen wird ihre Eigenbewegung wieder eine grosse Rolle spielen; andererseits aber kommt daneben für die Russzellen wie für die Aufnahme und Weiterbewegung der freien Körnchen die Intensität der Lymphbewegung als wesentlichster Faktor in Frage. In letzterer Beziehung kann man die Reichlichkeit des Russes im Lymphsystem wohl nur darauf zurückführen, dass durch Verlangsamung des Lymphstromes der weitere Transport erschwert ist. Der Beweis hierfür scheint mir in folgenden Erwägungen zu liegen. Die kinetische Energie des Lymphstromes ist den respiratorischen Volumschwankungen der Lungenbläschen, und diese Volumschwankungen wieder sind der Grösse und Geschwindigkeit der Atembewegungen und den Kapazitätsschwankungen der Brusthöhle proportional, wie Tendeloo auf Grund von eigenen Versuchen und zahlreicher Literatur annimmt. Hiernach muss die Zirkulation der Lymphe in der Kollapslunge wesentlich verlangsamt sein, und weil die Zirkulationsgeschwindigkeit des Russes in den Lymphbahnen — abgesehen von der aktiven Verschleppung durch wandernde Zellen — hauptsächlich von derjenigen des Lymphstromes abhängig ist, muss der Russ in den Lymphbahnen der Kollapslunge sich stauen. In den Lymphgefässen und Lymphknötchen, sowie in den Bronchialdrüsen, waren neben den freien Russkörnchen russgefüllte Leukozyten nur relativ wenig nachzuweisen. Diese Tatsache hängt vielleicht zum Teil davon ab, dass durch die Aufnahme der Russteilchen das Zellvolumen so sehr vergrössert wurde, dass ihnen die Passage in den Lymphbahnen erschwert wird oder eventuell sie selbst die ganzen Lymphbahnen verstopfen. Andererseits muss auch die Möglichkeit erwogen werden, dass der Zelleib innerhalb der Lymphbahnen nekrotisch zerfällt, so dass die Körnchen wieder frei werden. Ich möchte übrigens nicht versäumen, darauf hinzuweisen, dass die Russfüllung wie die leichte zentrale Luftfüllung der Kollapslunge noch eine andere Erklärungsmöglichkeit zulässt. Es wäre nicht undenkbar, dass die exspiratorische Kraft der atmenden Lunge ein, wenn auch geringes Quantum der eigenen (eventuell russhaltigen) Exspirationsluft in die kollabierte, widerstandsbare Lunge durch den offenen Hauptbronchus hineintriebe. Sehr bedeutend kann allerdings dieser Effekt bei einem geschlossenen Pneumothorax wohl kaum sein.

In wie exaktem Masse die Russablagerung auf die respiratorischen Bewegungen reagiert, dafür lieferte mir in der genannten Versuchsreihe mehrfach das Verhalten der atmenden Lunge noch einen

weiteren Anhalt. Die an der dorsalen und lateralen Fläche der Lungenlappen, und zwar hauptsächlich der Unterlappen, der nicht kollabierten Lunge entstandenen schrägen schwarzen Streifen, zwischen denen etwas breitere, hellere Zonen liegen — eine Erscheinung, die bei den Versuchen 5, 9, 14 nachgewiesen wurde, — konnte man auf Grund ihrer regelmässigen Anordnung und Form mit Sicherheit auf die Anordnung der Rippen und der Zwischenrippenräume zurückführen. Das Bild entsprach genau den Verhältnissen, wie sie bei anthrakotischen Menschenlungen so sehr häufig nachgewiesen werden. Zur Erklärung dieser Befunde hat Tendeloo seine Theorie über die Bewegungsenergie des Lymphstromes in den verschiedenen Lungenteilen herangezogen. Sie lautet folgendermassen: Die Lungenteile mit grösseren respiratorischen Volumschwankungen saugen während der Einatmung aus den Teilen mit geringeren Volumschwankungen die Lymphe aus. Diese Lymphe wird während der darauffolgenden Ausatmung zum Teil in die umgekehrte Richtung, zum Teil in die abführenden Sammelgefässe hineingepresst. Demzufolge soll der Lymphstrom aus den Teilen mit der grössten inspiratorischen Volumzunahme während der Ausatmung die stärkste Beschleunigung erfahren und diese Bewegungsenergie in den peripheren, lateralen, kaudalen Lungenteilen ihren höchsten Wert erreichen.

Dass diese eigenartige Anordnung der Russablagerung auf einer Ansaugung durch die Respirationsbewegung beruht, kann sicher nicht zweifelhaft sein; sie stimmt prinzipiell mit der relativ besonders starken Russablagerung in der Pleura pulmonalis überein, wie sie so häufig beim Menschen zu beobachten ist.

Die Sammlung des pathologischen Instituts zu Marburg enthält ein für diesen Punkt äusserst instruktives Präparat, welches kürzlich bei der Sektion eines Steinhauers gewonnen wurde. Die Lungenoberflächen erwiesen sich fast rein schwarz von Kohle und mit zahllosen schwieligen peribronchitischen Knötchen („Steinhauerlunge") durchsetzt. Dagegen sind die inneren Abschnitte des Lungengewebes unvergleichlich viel ärmer an Kohle und Knötchen; die Differenz tritt schon fast unmittelbar unter der Oberfläche deutlich hervor. Sie markiert sich aber auch in auffälligster Weise an den Pleuraflächen zwischen den Oberlappen und Unterlappen. Je weiter die serösen Überzüge dieser Spalte von der Rippenwand entfernt sind, um so kohle- und knötchenärmer erscheinen sie. Ist die allgemeine Oberfläche der Lungen schwarz, so sind diese Oberflächen des Spaltes fast rein rosa gefärbt: ein unverkennbarer Beweis, dass die ansaugende Kraft der Thoraxbewegung, die Fremdkörper (Kohle und Steinstaub)

ganz überwiegend nach der der Rippenwand anliegenden Pleura herangezogen hatte.

Wie weit in solchen Fällen freilich eine einfache Lymphstauung im Sinne Tendeloos vorliegt und wie weit andererseits die respiratorische Selbstreinigung bei der Entstehung der Differenzen wirksam ist, das ist bei den Fällen der Menschenlungen wohl schwer zu entscheiden. Hier kommen auch die Irritationen durch die steckenbleibenden Fremdkörper hinzu, wie sie in dem soeben erwähnten Fall durch die peribronchitischen Knötchen repräsentiert waren; solche chronischen Reizzustände erzielen erfahrungsgemäss starke Kohlenablagerung (v. Recklinghausen, Allg. Pathol.), denen gegenüber die Selbstreinigung wirkungslos bleibt. In meinen Beobachtungen an der Kaninchenlunge kann ebensogut angenommen werden, dass in den hellen Partien eine durch die lebhafte respiratorische Bewegung gesteigerte Selbstreinigung vorlag, wie dass in den dunklen eine Lymphstauung infolge geringerer Atmung dieser Abschnitte erfolgte.

Die dritte Versuchsreihe (Pneumothorax mit nachfolgender Russinhalation) ergab die Tatsache, dass hierbei die Kollapslunge eine geringere Menge Russ wie die atmende Lunge enthält. Hierfür bedarf es keiner weiteren Erklärung als des Hinweises auf die verminderte Atembewegung und die Kompression der Alveolarlumina. Dass dabei die Russmenge im Zentrum reichlicher ist als in der Peripherie, das lässt sich wohl am einfachsten dadurch erklären, dass die Kompressionsatelektase der peripheren Teile am vollkommensten war, so dass die Einsaugung von Russ in ihnen so gut wie vollständig aufhörte. Übrigens lässt sich für die zentralen Ablagerungen auch noch wieder jene schon oben angedeutete Möglichkeit einer Einblasung von Russpartikeln aus der russreichen Exspirationsluft der atmenden Lunge heranziehen. Die hochgradige Pneumonie mit ebenso erheblicher Russablagerung bei der Parasitenlunge (Versuch 7 und 8) lässt auf direkte Beziehungen der Entzündung und den russhaltigen Leukozyten schliessen. Ich habe schon oben darauf hingewiesen, dass auch beim Menschen erfahrungsgemäss Entzündungsherde von besonders reichlichen Russablagerungen durchsetzt und umgeben zu sein pflegen; die Schwarzfärbung namentlich älterer narbiger Herde ist ja allbekannt. Unverkennbar liegt eben eine Einwanderung russhaltiger Leukozyten vor, die dann im Entzündungsherd absterben. Diese Einwanderung konnte ich in meinen Präparaten gewissermassen in flagranti beobachten. Übrigens war die Tatsache an sich von Interesse, dass jene Parasiten bei Kaninchen eine ganz ausgeprägte Lungenentzündung verursachen können, die

wahrscheinlich von primärer Bronchitis und Peribronchitis zur Lunge fortschreitet.

Bezüglich der übrigen Versuche sei noch folgendes bemerkt:

Versuch 17 hat gezeigt, dass nicht nur das künstlich erzeugte pleuritische Exsudat auf die Russlunge genau so einwirkt wie der Pneumothorax, sondern auch, dass der Transport des Russes vom Lungengewebe in die verwachsenen Pleurablätter hauptsächlich in Gestalt von russhaltigen Rundzellen stattfindet, die in das gewucherte und vielleicht gelockerte Bindegewebe auswandern, während man bisher bei zahlreichen Beobachtungen von Anthrakose mit pleuritischer Verwachsung oder Schwarte bei Menschen und Tieren hauptsächlich den Transport als durch die Lymphbahnen erfolgend anzunehmen pflegte.

Die Tatsache, dass die in der Brusthöhle eingespritzte verdünnte Kochsalzlösung bei zwei Tage später ausgeführter Durchleuchtung sich nicht mehr nachweisen liess, während man sich von dem Vorhandensein der zugleich eingeblasenen Luft noch deutlich überzeugen konnte (Versuch 19), lässt sich auf verschiedene Resorption durch die Pleura zurückführen. Dass die Flüssigkeit in grösseren Mengen ziemlich rasch von der Pleura resorbiert wird, wenn keine Entzündung sich dazu gesellt, ist experimentell vielfach bewiesen. Dybkowsky schreibt von seinen Versuchen, dass die in die Brusthöhle eingespritzte wässerige Traubenzuckerlösung (5 und 10 %) 2 ½ Stunden nach der Einspritzung beinahe in halber Menge, nach 72 Stunden 100 ccm von der Lösung total resorbiert war. Ob aber überhaupt die Luft von der Pleura schwerer resorbiert wird, als die Kochsalzlösung, lässt sich bei dem vereinzelten Fall nicht sicher entscheiden.

Dass die Russmenge in den Bronchialdrüsen trotz der Verminderung der Geschwindigkeit des Lymphstromes auf der Pneumothoraxseite grösser ist, als auf der anderen, beruht wahrscheinlich auf der Reichlichkeit des Russes in der Lunge infolge der mangelhaften Expektoration und der erhöhten Resorption des Russes in die Lymphe. Allerdings sind auch ohne Anlegung des Pneumothorax die Russmengen in den Lymphdrüsen beiderseits nicht gleich, wie die erste Versuchsreihe ergab. Die Ursache dieser Differenz ist nicht ganz klar, sie mag in der verschiedenen Beteiligung jeder der beiden Lungen an der Respiration ihren Grund haben. Jedenfalls kann sie mit dem im Pneumothoraxexperiment gefundenen Unterschied nicht verglichen werden. Für den weiteren Transport des Russes von den Bronchialdrüsen aus nach dem Ductus thoracicus hin spielt die Kompression der Lunge wohl kaum eine Rolle.

Wenn ich nun zu meinem Hauptthema zurückkehre und eine Erklärung für die Wirkung des künstlichen Pneumothorax auf die Lungenschwindsucht suche, so möchte ich das Ergebnis meiner Versuche folgendermassen zusammenfassen.

Selbstverständlich kann man diese Tierexperimente mit den Erscheinungen der menschlichen Tuberkulose nicht ohne weiteres vergleichen, denn es sind hier nur leblose Fremdkörper eingeführt, die auf das Gewebe eine rein mechanische oder höchstens chemische Wirkung ausüben, während wir es bei der Tuberkulose mit lebendigen Bakterien zu tun haben, die nicht bloss einfache mechanische und chemische Wirkungen, sondern direkt biologische Reizungen auf den Organismus ausüben. Indessen liegt doch immerhin ein gewisser Zusammenhang zwischen beiden Vorgängen vor, insofern auch die Tuberkelbazillen der rein mechanischen Verschleppung durch die Lymphe und die Zellen bis zu einem gewissen Grade unterworfen sind. So werden ja auch durch tote Bazillen, welche in die Lymphbahn gebracht sind, verbreitete Knötchenbildungen hervorgerufen und zwar hauptsächlich, wenn die eingespritzte Emulsion nicht zu fein war (Cornet und Meyer); hierin darf wohl ein Beweis für die massgebende Bedeutung der jeweilig bestehenden mechanischen Momente erblickt werden.

Ziehen wir einstweilen nur die mechanische Verteilung der Tuberkelbazillen im Anschluss an die Entstehung eines Pneumothorax in Betracht, so darf dieser Vergleich nur unter Hervorhebung der tiefen Differenzen geschehen, die zwischen dem Inhalationsprozess der Russlunge und dem Infiltrationsprozess der lebende Bakterien führenden Lunge besteht. Bei der Anstellung dieses Vergleichs darf man nur diejenigen Tuberkelbazillen in Berücksichtigung ziehen, die wesentlich im Bronchiallumen liegen, während ja bekanntlich bei der Phthise der grösste Teil der Bazillen im Gewebe liegt. Die Tuberkelbazillen in den Lumina sind bei der Phthise abgestossene Tuberkelbazillen und relativ bedeutungslos zu den Bazillen, die im Gewebe liegen. Es ist also von vornherein damit gesagt, dass der Vergleich der Russlunge mit Tuberkelbazillenlunge sehr reserviert aufgefasst werden muss. Stellen wir den Vergleich einmal an, so ergibt sich daraus, dass die Tuberkelbazillen durch den Kollaps der Lunge längere Zeit zurückgehalten und in gesteigertem Mass der Lymphzirkulation zugeführt werden, andererseits aber auch, dass der Atmungsstillstand eine neue Zufuhr von Bazillen auf dem Luftwege verhindert; höchstens auf dem Wege der Einblasung aus der anderen Lunge im früher erwähnten Sinne könnte vielleicht eine geringe Zufuhr auch nachträglich noch

erfolgen. In der Hauptsache würde also das Lungengewebe mit dem in dem gegebenen Augenblicke gerade vorhandenen Quantum von Tuberkelbazillen zu kämpfen haben. Der Effekt dieses Kampfes, verglichen mit den Ergebnissen der Russlunge, würde zunächst als erste Phase eine stärkere Phagozytose sein.

Die phagozytotisch aufgenommenen Tuberkelbazillen würden zum Teil wieder auf die Bronchialschleimhaut gelangen und von dieser reaktionslos nach aussen befördert werden. Die übrigen Bazillen dagegen würden teils unmittelbar schädigend auf die Alveolarwände einwirken können, teils würden sie von Leukozyten oder nur vom Lymphstrom aufgenommen weiter in das Lungengewebe hinein verschleppt werden. Entsprechend der Verlangsamung des Lymphstromes würde diese Ausbreitung relativ langsam erfolgen.

Es lohnt sich nicht, über die weiteren Folgen dieses Zustandes Hypothesen aufzustellen. Denn die Reaktionen des menschlichen Organismus auf die Tuberkelinfektion sind in den Einzelfällen so grundverschieden, dass etwas Allgemeines darüber nicht gesagt werden kann. Schon die Frage nach dem Grade der Vermehrung der Bazillen in den einzelnen Individuen unter sonst gleichen Umständen ist kaum zu lösen; noch viel weniger die Frage nach dem Quantum und der Wirkungsintensität der im Einzelfall von den Bakterien produzierten Giftstoffe und deren Beziehung zu der Ausbildung vorschreitender Nekrose oder ausheilender fibröser Prozesse. Nur eine Erfahrung lässt sich im allgemeinen hier aufführen. Je ruhiger ein Glied gehalten wird, je geringer seine Lymphzirkulation ist, um so langsamer sehen wir die Tuberkulose sich im ganzen entfalten; feste Gewebe mit starkem Gewebedruck liefern die ungünstigsten Bedingungen für die Tuberkelentfaltung. Wir müssen es dahingestellt sein lassen, in welchem Grade die oben dargestellten Verhältnisse in der Kollapslunge zu einer Verkäsung der Alveolen und zu einer miliaren Aussaat in den Lymphbahnen führen: aber die grössere Wahrscheinlichkeit spricht dafür, dass gemäss der permanenten Einwirkung der langsamer zirkulierenden Gewebsflüssigkeit die Prozesse selbst gehemmt werden, mögen wir uns nun diese Hemmung auf einer Virulenzschädigung der Bazillen oder auf einer gesteigerten Widerstandskraft der ruhenden Gewebezellen oder auf einer infolge der Langsamkeit der Lymphbewegung eintretenden relativen Konzentration der lokal entstehenden Toxine und Antitoxine beruhend vorstellen. In manchen Punkten, speziell im Hinblick auf die Lymphstauung, nicht aber in Beziehung auf die Blutverteilung entsprechen die Verhältnisse denjenigen, die durch künstliche Stauung nach Bier hervorgerufen werden. Dement-

sprechend lassen sich auch günstige Erfolge erwarten. Sicher kann aber behauptet werden, dass die Reaktion der einzelnen Individuen verschieden ausfallen wird — wie ja auch beim Menschen eine zu irgend einer Zeit eingeleitete Pneumothoraxbildung niemals gleiche Vorbedingungen findet und auch an den einzelnen Stellen derselben Lunge selbst bei der Annahme ideal gelungener Operationen immer verschiedene Zustände vorhanden sein müssen.

Bedeutet schon nach den vorstehenden Ausführungen die einfache Retention der Tuberkelbazillen in der Kollapslunge an sich keine besondere Gefahr, so stellen sich die Verhältnisse auch dadurch anscheinend noch günstiger, dass mit dem Eintritt des Kollapses nicht allein, wie schon bemerkt wurde, auch die neue Zufuhr von Bazillen auf dem Bronchialwege ausfällt, welche ja ohne den Kollaps beständig weiter anhalten würde, sondern dass gleichzeitig noch die Aspiration anderer Bakterien und etwaiger Staubpartikel in die weniger geschädigten Partien vermieden wird. Was bezüglich der Retention wie der Neuaspiration bezüglich der Tuberkelbazillen gesagt worden ist, gilt auch für diese anderen Eindringlinge. Wir wissen, in wie hohem Masse der Ablauf der Phthisis pulmonum durch die Mitwirkung anderer Bakterienarten, vor allem der Streptokokken geschädigt wird. Hört die fortwährende inspiratorische Ansaugung solcher Elemente auf, so ist es sehr natürlich, dass die auf der Flimmerbewegung des Epithels beruhende Selbstreinigung der Bronchien ungestört und deshalb viel erfolgreicher abläuft; wissen wir doch, dass deren Leistungsfähigkeit und Widerstandsfähigkeit selbst schwer schädigenden Bakterien gegenüber eine ganz ausserordentliche ist. Hierdurch muss eine Beruhigung der bronchitischen Prozesse mit ihren Folgeerscheinungen: Reizhusten mit gesteigerter Respiration, Fieber durch Bakterienentwickelung, Schmerzen usw. erfolgen. Andererseits ist natürlich auch daran zu denken, dass bei zufällig vorhandenem Bronchialkatarrh mit besonders zähem Sekret infolge der mangelnden Exspirationskraft eine dauernde Sekretstauung mit ihren Folgen (Verkäsung der zugehörigen peripheren Abschnitte) zustande kommen kann.

Bei weiteren Vergleichen bezüglich der Infiltration der Bronchiallymphdrüsen mit Russ- bezw. Tuberkelbazillen ist zu bemerken, dass zunächst auch dieser Vergleich nur angestellt werden kann in bezug auf diejenigen Tuberkelbazillen, die in das Lumen abgesondert waren und die nun eventuell retrograd wieder resorbiert werden können. Für die in dem Gewebe der kranken Menschenlunge festsitzenden Tuberkelbazillen, also für die Hauptmasse gilt der Vergleich, wie bemerkt, nicht. Bei der Russlunge sind nun die Bronchialdrüsen der atmenden, nicht kollabierten Lunge deswegen etwas russärmer, weil

hier sich eine energische respiratorische Reinigung vollzieht, über die die Kollapsrusslunge nicht verfügt. Die Transportchancen für die Entfernung von Russ sind demnach in der Kollapslunge geringer als in der anderen. Nehmen wir aber die tuberkulös infiltrierte Lunge, so fällt dieser Vorsprung der nicht kollabierten Lunge so ziemlich dahin, weil eben hier der zu entfernende Körper der Exspiration nicht zugänglich oder nur in geringem Masse zugänglich ist. Darin liegt eben der entscheidende Unterschied zwischen den pathologischen Verhältnissen. Die Russanhäufung im Gewebe der Kollapslunge kommt zustande durch die Behinderung der respiratorischen Reinigung. Es ist jetzt mehr Material da, das resorbiert und transportiert werden kann und darauf ist die relativ stärkere Schwärzung der Drüsen zurückzuführen, d. h. dieselbe ist der direkte Ausdruck für die mangelhafte Exspiration, das Abklatschbild derselben. Es kann aber hieraus kein Urteil darüber gewonnen werden, ob eine phthisisch infiltrierte Lunge im Kollaps oder vorher mehr tuberkulös veränderte Drüsen bekommt, d. h. mehr Tuberkelbazillen drüsenwärts transportiert. Man darf nicht vergessen, dass für die Heilung der Lungentuberkulose die Exspiration der Tuberkelbazillen überhaupt eine ganz unbedeutende Rolle spielt, dass dagegen von ausschlaggebender Wichtigkeit die Hemmung der Produktion von Tuberkelbazillen ist und dass auf diesen Prozess die Heilung zurückgeführt werden muss. Diese Behinderung der Produktion aber dürfte wie früher bemerkt zu erwarten sein, wenn die tuberkulöse Lunge durch den Kollaps in einen Zustand grösserer Dichtigkeit übergeführt wird, da ja wie bemerkt, solche Organe einen sehr schlechten kolonisatorischen Boden für Tuberkulose abgeben; durch diese höhere Dichtigkeit aber wird vielleicht der anscheinend vorhandene kleine Nachteil der geringeren Exspirationsreinigung bei weitem überkompensiert.

Über allen derartigen Betrachtungen steht natürlich die Erfahrung, welche erst aus einer langen Reihe von Fällen sich gewinnen lassen wird. Die klinischen Beobachtungen zeigen, dass den in der genannten Weise behandelten Patienten oft genützt werden kann. Aber auch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen über kollabierte phthisisch erkrankte Lungen am Menschen, welche im hiesigen pathologischen Institut an drei Fällen ausgeführt worden und über welche von Herrn Dr. Graetz in diesen „Beiträgen“ berichtet wurde, haben in den Kollapslungen einen Stillstand des tuberkulösen Prozesses und allerlei deutliche Heilungsvorgänge ergeben, ein Resultat, welches mit obigen Ausführungen übereinstimmen würde. Die Erfahrung kann auch allein darüber entscheiden, wie sich bei den operierten Phthisen die atmende Lunge verhält. Dürfen wir

annehmen, dass die gesteigerte Atmungstätigkeit eine lebhaftere Selbstreinigung mit sich bringt, so würde eine solche auch beim Menschen von Bedeutung werden können, wenn gleichzeitig die durch die Atmungssteigerung vermehrte Gefahr stärkerer Aspirationen vermieden werden könnte. Bis zu einem gewissen Grade würde dies wahrscheinlich sein, falls nämlich die betreffenden Patienten in besonders reiner Luft (Luftkurorte) lebten, und falls ausserdem ihre respirierende Lunge selbst einigermassen frei von Tuberkulose und sonstigen Entzündungsprozessen wäre. Ist letzteres aber nicht der Fall, so besteht die Möglichkeit, dass durch die intensivere Inspiration eine lebhaftere Ansaugung von Tuberkelbazillen und sonstigen Entzündungserregern in die gesunden Abschnitte der Lunge erfolgen kann, welche der Ausdehnung des Prozesses in den noch verfügbaren respirationsfähigen Gebieten starken Vorschub leisten würden. Auch kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Ausdehnung der Tuberkulose in den Lungen zum grossen Teil durch Lymphbewegung veranlasst wird. Die Steigerung derselben durch angestrengte Respiration würde demnach notwendig zu einer Erhöhung der Gefahr von dieser Seite führen müssen. So erscheint es naheliegend, die Operation nur bei solchen Patienten vorzuschlagen, deren eine Lunge noch möglichst tuberkulosefrei ist, und andererseits dem Operierten die grösstmöglichste Ruhe, sowie den Aufenthalt in reiner Luft anzuempfehlen, damit die Lymphbewegung ihrer Lungen auf ein Mindestmass beschränkt bleibt und der Aspiration entzündungserregender Fremdkörper — toter oder lebender — von aussen möglichst Einhalt getan wird, ein Gesichtspunkt, der bei der modernen Liegekur zweifellos eine grosse Rolle spielt. Eventuell müsste durch entsprechende medikamentöse Mittel dafür gesorgt werden, dass Reizhusten mit seinen schädlichen Folgezuständen nach Möglichkeit unterbliebe.

Endlich darf nicht vergessen werden, dass bei ruhiger Lebensweise und natürlich ganz besonders bei der Liegekur Atembewegung und Atembedürfnis um so geringer ist, dass eine stärkere Inanspruchnahme der Lunge selbst bei grossem Pneumothorax nicht besteht.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Brauer für die Überweisung dieser Arbeit und die Mühe der Durchsicht und der Förderung der Dissertation sowie Herrn Prof. Dr. Beneke für die liebenswürdige Förderung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Auch bin ich Herrn Assistenzarzt Dr. Schläpfer für die gütige Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

— — —

Literatur.

1. Arnold, J., Über die Beziehung der Blut- und Lymphgefässe zu den Saftkanälchen. Virchows Arch. 62. 1875.
2. — Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. Virchows Arch. 80. 1880.
3. — Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885.
4. Birch-Hirschfeld, F. V., Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 2. Leipzig 1887.
5. Brauer, L., Über Pneumothorax. Marburger Univ.-Progr. 1906.
6. — Der therapeutische Pneumothorax. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
7. — Der Druck zwischen den beiden Pleurablättern. Abdruck aus Zieglers Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Path. Jena 1905.
8. — Die Behandlung der einseitigen Lungenphthisis mit künstlichem Pneumothorax. Separatabdruck aus der Münchn. med. Wochenschr. 1906.
9. — Die Ausschaltung der Pneumothoraxfolgen mit Hilfe des Überdruckverfahrens. Separatabdruck aus den Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 13. 1904.
10. — Die Behandlung chronischer Lungenkrankheiten durch Lungenkollaps. Sonderabdruck aus der Therapie der Gegenwart. 1908.
11. Braun, M., Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg 1895.
12. Cornet, Die Tuberkulose. Nothnagels Speziell. Path. 14. 1900.
13. Cornet-Meyer, Tuberkulose. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Jena 1903.
14. Courage, Behandlung der Lungentuberkulose durch Stauungshyperämie. Bonner Diss. 1907.
15. Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903.
16. Fleiner, W., Über die Resorption korpuskulärer Elemente durch Lungen und Pleura. Virchows Arch. 112. 1888.
17. Forlanini, Zur Behandlung der Lungenschwindsucht mit künstlich erzeugtem Pneumothorax. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
18. Friedrich, P. L., Die Chirurgie der Lungen. Sonder-Abdruck aus d. Arch. f. klin. Chir. 82. 1907.
19. Gerhardt, C., Beitrag zu der Lehre von der erworbenen Lungenatelektase. Virchows Arch. 11. 1857.
20. Günther, C., Einführung in das Studium der Bakteriologie. Leipzig 1902.
21. Ins, A. v., Einige Bemerkungen über das Verhalten des inhalierten Staubes in den Lungen. Virchows Arch. 73. 1878.
22. Kaufmann, E., Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1901.
23. Kolle, Spezifizität der Infektionserreger. Handbuch d. pathog. Mikroorg., 1. Jena 1903.
24. Kuhn, E., Eine Lungensaugmaske zur Erzeugung von Stauungshyperämie in den Lungen. Sonderabdruck aus Deutsch. med. Wochenschr. 1906.
25. Liebermeister, Über Pneumothorax. Deutsch. med. Wochenschr. 1890.
26. Mosheim, Die Heilungsaussichten der Lungentuberkulose bei spontanem und künstlichem Pneumothorax. Marburger Diss. 1905.

27. Oppenheimer, C., Die Bakteriengifte. Handbuch d. pathog. Mikroorg., 1. Jena 1903.
28. Orth, J., Lehrbuch d. spez. path. Anat., 1. Berlin 1887.
29. Rebsamen, Die Melanose der menschlichen Bronchialdrüsen. Virchows Arch. 24. 1862.
30. Recklinghausen, F. v., Handbuch der allg. Path. des Kreislaufs u. der Ernährung. Stuttgart 1883.
31. Ruppert, Experimentelle Untersuchung über Kohlenstaubinhalation. Virchows Arch. 72. 1878.
32. Schmaus, H., Grundriss d. path. Anat. Wiesbaden 1907.
33. Schneidemühl, G., Lage der Eingeweide bei den Haussäugetieren. Hannover 1894.
34. Stöhr, Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Leipzig 1906.
35. Strümpell, A., Lehrbuch der speziell. Path. u. Therap. d. inneren Krankheiten. Leipzig 1896.
36. Tendeloo, N. P., Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten. Wiesbaden 1902.
37. Thoma-Weil, Zur Pathologie des Hydrothorax und Pneumothorax. Virchows Arch. 75. 1879.
38. Zenker, Über Staubinhalationskrankheiten der Lungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1867.
39. Ziegler, E., Lehrbuch der allg. Path. u. path. Anat. Jena 1905.
40. Dybkowsky, Über Aufsaugung und Absonderung der Pleurawand. Berichte über die Verhandlungen der Königl. Sächsisch. Gesellschaft d. Wissenschaften zu Leipzig. 1866.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Kaninchenlungen. Etwas kleiner als Naturgrösse nach der Herausnahme aus der Brusthöhle. Versuch 9 (zuerst Russinhalation, dann Erzeugung des linksseitigen Pneumothorax). Die linke Lunge kollabiert, deutlich bläulichschwarz gefärbt. Die rechte Lunge ganz wenig gefärbt; an der dorsalen und lateralen Fläche des Unterlappens zeigen sich schräg parallel nach abwärts laufende dunkle Streifen, die wahrscheinlich den Rippen entsprehen.

Fig. 2. Kaninchenlungen. Ungefähr naturgross nach der Herausnahme aus der Brusthöhle. Versuch 14. (Zuerst Erzeugung des linksseitigen Pneumothorax, dann Russinhalation.) Die linke Lunge atelektatisch, grösstenteils frei von Russ. Die rechte mit sämtlichen Lappen fast gleichmässig bläulichschwarz gefärbt.

Fig. 3. Kollabierte Kaninchenlunge, linker oberer Lappen. Seibert Obj. III. Okular 0. Färbung Alaunkarmin. Versuch 9 (s. Fig. 1). Das Gewebe atelektatisch, besonders im Zentrum, die Bronchien und die Gefässe komprimiert. Russ reichlich in den Alveolarlumina, an ihren Wandungen und in den peribronchialen Lymphknötchen.

Fig. 4. Kaninchenlunge, rechter oberer Lappen. Seibert Obj. III. Okular 0. Färbung Alaunkarmin. Versuch 9 (s. Fig. 1). Der Russ im Vergleich mit der linken Lunge viel weniger und meist wandständig.

Fig. 5. Kollabierte Kaninchenlunge, rechter unterer Lappen. Leitz Obj. 7. Okular 1. Färbung Alaunkarmin. Versuch 8. (Zuerst Russinhalation, dann Erzeugung des rechtsseitigen Pneumothorax.) Das Gewebe komprimiert, die Alveolarsepta zusammengeklebt oder verwachsen, die Alveolarlumina kleiner als in der normalen Lunge und unregelmässig geformt. Russ meist an Zellen gebunden, sonst in groben Klümpchen oder in feinen Körnchen, bald in den Lumina, bald an den Wandungen, bald im Gewebe.

Fig. 6. Kaninchenlunge, linker unterer Lappen. Leitz. Obj. 7. Okular 1. Färbung Alaunkarmin. Versuch 8 (s. Fig. 5). Russ auffallend viel spärlicher als in der rechten Lunge, zum grossen Teil wandständig. Russanhäufungen in den peribronchialen Lymphknötchen (rechts im Gesichtsfelde).

Fig. 7. Kollabierte Kaninchenlunge, linker unterer Lappen. Seibert Obj. III. Okular 0. Färbung Alaunkarmin. Versuch 14 (s. Fig. 2). Das Gewebe deutlich atelektatisch, die Alveolarsepta wellenförmig geschlängelt, die Bronchien mäßig, die Gefässe fast gar nicht komprimiert. Vollständig frei von Russ bei dieser Vergrösserung.

Fig. 8. Kaninchenlunge, rechts unterer Lappen. Seibert. Obj. III. Okular 0. Färbung Alaunkarmin. Versuch 14. Reichlicher Russ in den Bronchien, in den Alveolarlumina, an ihren Wandungen, im Gewebe und zwar im periinfundibulären Teil.

Fig. 9. Kollabierte Kaninchenlunge, rechter innerer mittlerer Lappen. Leitz. Obj. 1/12. Öl-Immersion, Okular 1. Färbung Alaunkarmin. Versuch 16. (Zuerst Erzeugung des rechtsseitigen Pneumothorax, dann Russinhalation.) Die Alveolarsepta verdickt, verklebt oder verwachsen, die kapillären Gefässe erweitert. Feine Russpartikelchen in und zwischen dem Lungenepithel, ebenso in den kapillären Saftkanälchen und Gefässen.

Fig. 10. Kollabierte Kaninchenlunge, linker oberer Lappen mit Pleura. Leitz. Obj. 3. Okular 1. Färbung Alaunkarmin. Versuch 17. (Zuerst Russinhalation, dann Erzeugung der linksseitigen Pleuritis.) Das Lungengewebe komprimiert, die Bronchien und die Gefässe geknickt, die beiden Pleurablätter verdickt, verwachsen und sehr zellreich, ziemlich viel Fibrinmasse ausgeschieden. Die Grenze zwischen dem Lungengewebe und der Pleura pulmonalis, ebenso die zwischen beiden Pleurablättern kleinzellig infiltriert. Der Russ reichlich im Lungen- und pulmonalen Pleuragewebe, weniger in der Pleura costalis.

Fig. 11. Kollabierte Kaninchenlunge, linker oberer Lappen mit Pleura. Leitz. Obj. 7. Okular 1. Färbung Alaunkarmin. Versuch 17 (s. Fig. 10). Russ im pulmonalen Pleuragewebe links von der roten dicken Linie (Verwachsungsstelle), teils an Zellen gebunden, teils frei, im kostalen Pleuragewebe ausschliesslich an Zellen gebunden.

Fig. 12. Kollabierte Kaninchenlunge, rechter oberer Lappen mit Parasiten (wahrscheinlich Strongylus commutatus Dies.). Seibert Obj. III. Okular 0. Färbung Hämatoxylin-Eosin. Versuch 7. (Zuerst Russinhalation, dann Erzeugung des rechtsseitigen Pneumothorax.) Die Alveolen gruppenweise pneumonisch, stark zellig infiltriert, das peribronchiale und perivaskuläre Bindegewebe ebenso kleinzellig infiltriet. Die Parasiten in den Alveolarlumina in verschiedenen Entwickelungsstadien (Larve, Ausbildung der Larve, Keimblätterbildung). Reichlicher Russ in den infiltrierten Herden.

Aus dem Veterinärinstitut der Universität Leipzig.

Experimentelle Übertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind.

(Dritte Mitteilung.)

Von

Prof. Dr. A. Eber[1].

Zur Klärung der durch Robert Kochs denkwürdigen Londoner Vortrag wieder in den Brennpunkt des Interesses gerückten Frage der Beziehung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose sind im Veterinärinstitut der Universität Leipzig seit Frühjahr 1903 Übertragungsversuche mit vom Menschen stammendem tuberkulösen Materiale an Rindern zur Durchführung gelangt. Über einen Teil dieser Versuche hat Verfasser erstmalig im Frühjahr 1905 und weiterhin im Frühjahr 1906 in dieser Zeitschrift[2]) Bericht erstattet.

Im Jahre 1906 mussten die Übertragungsversuche leider infolge anderweiter starker Inanspruchnahme der Institutsmittel und Unterkunftsräume zeitweilig unterbrochen werden, so dass es erst in diesem Frühjahr möglich war, die Prüfung von acht weiteren Fällen menschlicher Tuberkulose auf Rindervirulenz zu Ende zu führen. Von diesen acht neuen Fällen betreffen nur drei tuberkulöses Material von Kindern im Alter von $^1/_2$ bis $4^1/_2$ Jahren, während das Material der übrigen fünf Fälle von erwachsenen Personen im Alter von 17—50 Jahren stammt.

Für die Versuchsanordnung und die Auswahl der Versuchstiere waren dieselben Gesichtspunkte wie bei den früheren Versuchen massgebend. Die Numerierung schliesst an Fall VIII der zweiten Mit-

[1]) Der ausführliche Bericht über diese Versuche nebst Protokollen ist in der Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der der Haustiere, Bd. IV, 5. u. 6. Heft veröffentlicht.

[2]) S. diese Zeitschrift Bd. III, H. 4 (1905) und Bd. V, H. 3 (1906).

teilung an und umfasst somit die Fälle IX—XVI. Die Fälle XI und XII sind zum Teil bereits im Frühjahr 1907, soweit sie damals abgeschlossen vorlagen, veröffentlicht[1]). Fall XI ist durch die Kulturversuche, sowie durch die weiteren Versuche zur Prüfung der Virulenz des von Rd. 50 gewonnenen tuberkulösen Materials und Fall XII durch die Kulturversuche erweitert.

In vier Fällen (IX, X, XI, XII) wurden die Reinkulturen gezüchtet und nach den von Kossel, Weber und Heuss (Tuberkulosearbeiten des kaiserlichen Gesundheitsamtes, Heft 1 und 3) angegebenen Gesichtspunkten auf ihre Zugehörigkeit zu dem einen oder dem andern der von den genannten Autoren aufgestellten Typen (Typus humanus und Typus bovinus) geprüft. Diese Untersuchungen hat der II. Instituts-Assistent, Herr Karl Fischer, der mich auch sonst bei Durchführung der Versuche wirksam unterstützt hat, selbständig ausgeführt und als Dissertation veröffentlicht[2]). Diese Untersuchungsergebnisse sind, soweit sie für die Beurteilung der Sachlage von Wichtigkeit sind, den einzelnen Fällen angefügt.

Auch von den vier übrigen Fällen (XIII, XIV, XV, XVI) wurden Reinkulturen gezüchtet, doch musste die Virulenzprüfung im Kaninchenversuch leider unterbleiben, da infolge eines Brütschrankdefektes sämtliche Kulturen vor ihrer weiteren Verwendung eine längere Erhitzung auf 45° C erlitten hatten.

Ich teile zunächst die einzelnen Fälle in der Reihenfolge, in der sie zur Untersuchung gelangten, mit und lasse eine zusammenfassende Besprechung der Ergebnisse folgen.

Fall IX.

Infektionsmaterial: Milz und Mesenterium eines Tags zuvor im Kinderkrankenhause an akuter Miliartuberkulose gestorbenen $2^1/_2$ jährigen Kindes, bei dem die Sektion Bronchial- und Mesenterialdrüsentuberkulose, tuberkulöse Basilarmeningitis und Miliartuberkulose der Milz, Leber und Nieren ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden zwei Meerschweinchen (M. 696 und 697) mit je einen linsengrossen Stück des erweichten Inhalts der Mesenteriallymphdrüse und zwei Meerschweinchen (M. 698 und 699) mit je einem linsengrossen

---

1) Eber, Zwei Fälle von erfolgreicher Übertragung tuberkulösen Materials von an Lungenphthise gestorbenen erwachsenen Menschen auf das Rind. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1907, Nr. 10; Berliner Tierärztliche Wochenschrift 1907, Nr. 11.

2) Karl Fischer, Beiträge zur Lehre von der Identität der vom Menschen und vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen, Inaugural-Dissertation, Leipzig 1907.

Stück der Milz subkutan am Rücken infiziert. M. 696 und 697 starben gleichzeitig 41 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose.

M. 699, infiziert mit Milzknötchen, wurde am 19. II. 06 (70 Tage nach der Infektion), nachdem es 60 gr an Körpergewicht verloren hatte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die fast auf das Dreifache vergrösserte und mit zahlreichen stecknadelkopfgrossen, graugelben Knötchen durchsetzte Milz, die über erbsengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse und die beiderseitigen bohnengrossen, total verkästen Kniefaltenlymphdrüsen dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

M. 698 starb 145 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose.

Versuchstier: ca. 4 Monate altes, 135 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 44 führt.

Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 44: Am 19. II. 06, unmittelbar nach der Tötung von M. 699, wurden zunächst Milz und Portaldrüse nach gründlicher Zerkleinerung mit der Schere mit 10 ccm sterilisierter Glyzerinbouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchsrinde von der rechten Bauchseite aus intraperitoneal eingespritzt. Sodann wurden die beiderseitigen Kniefaltenlymphdrüsen in gleicher Weise zu einer Emulsion verrieben und subkutan in der Mitte der linken Halsseite eingespritzt, während die ebenfalls wie oben zu einer Emulsion verriebene bronchiale Lymphdrüse subkutan an der rechten Halsseite injiziert wurde.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: Impfstellen zunächst reaktionslos. Allmählich entwickelte sich an beiden Halsseiten eine flache handtellergrosse derbe Anschwellung, welche vier Wochen nach der Infektion die grösste Ausdehnung erlangt hatte und 12 Wochen nach der Infektion fast völlig wieder verschwunden war. Auch die anfangs deutlich vergrösserten Buglymphdrüsen waren später nicht mehr fühlbar. Fresslust und Allgemeinbefinden stets gut; Gewichtszunahme entsprechend der Fütterung. Körpertemperatur dauernd normal (Mitte März, Mitte Mai und Mitte Juli wurden einige Tage hindurch Temperaturen zwischen 39,5 und 39,8° C gemessen, sonst stets unter 39,5 bezw. 39,0° C). Tuberkulinproben (0,5 ccm) am 2. VIII. und 23. XI. 06 positiv. Am 30. XI. 06

($9^1/_2$ Monate nach der Infektion) wurde Rd. 44 im Polizeischlachthause des Leipziger Schlachthofes geschlachtet; Gewicht 230 kg.

Sektionsergebnis: Frei von tuberkulösen Veränderungen, welche auf die subkutane bezw. intraperitoneale Infektion zu beziehen sind.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle ist es somit nicht gelungen, durch intraperitoneale Injektion der mit Bouillon verriebenen Milz und portalen Lymphdrüse eines mit tuberkulösem Material (Milzknötchen) vom Menschen infizierten Meerschweinchens und gleichzeitige subkutane Injektion der ebenfalls mit Bouillon verriebenen Bronchial- und Kniefaltenlymphdrüsen desselben Meerschweinchens bei einem ca. vier Monate alten, auf Tuberkulin nicht reagierenden Rinde eine von der Impfstelle ausgehende tuberkulöse Infektion zu erzeugen. Eine anfangs vorhandene geringgradige Infiltration an den Impfstellen des Halses und mässige Schwellung der Buglymphdrüsen bildete sich innerhalb dreier Monate völlig wieder zurück, so dass bei der $9^1/_2$ Monate nach der Infektion vorgenommenen Schlachtung sichere Zeichen der stattgehabten Infektion nicht mehr nachweisbar waren.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Portaldrüse von M. 698 (Msch. Tb. IX) und aus der Milz von M. 696 a (infiziert subkutan mit Milz von M. 696) (Msch. Tb. IX a) gezüchtet. Beide Stämme verhielten sich gleichartig. In den Kulturen überwogen die schmalen dünnen, mehr oder weniger gekrümmten Stäbchen. Das Wachstum auf künstlichen Nährboden (4% Glyzerin-Rinderserum und 4% Glyzerin-Rinderbouillon) war relativ üppig. Von vier mit 1 bezw. 2 mg Reinkultur intravenös infizierten Kaninchen starb eins (1 mg) 97 Tage nach der Infektion und zeigte vereinzelte linsengrosse, stark tuberkelbazillenhaltige Knötchen in der Lunge. Die übrigen wurden 100 Tage nach der Infektion getötet und zeigten bis auf eins, welches sich völlig gesund erwies, einzelne stecknadelkopfgrosse Tuberkel in der Lunge. Von 2 mit je 10 mg Reinkultur subkutan infizierten Kaninchen, welche ebenfalls 100 Tage nach der Infektion getötet wurden, zeigte das eine einen erbsengrossen Abszess an der Impfstelle und das andere ausser einem bohnengrossen Impfabszess vereinzelte stecknadelkopfgrosse, tuberkulöse Knötchen in der Lunge.

Hiernach sind die aus obigem Materiale gezüchteten Tuberkelbazillen dem Typus humanus nach Kossel, Weber und Heuss zuzuzählen. Hiermit steht das negative Ergebnis des Rinderversuchs im Einklang.

Fall X.

Infektionsmaterial: Lunge und Mesenteriallymphdrüse eines Tags zuvor im Kinderkrankenhause an Tuberkulose gestorbenen $^{1}/_{2}$jährigen Kindes, bei dem die Sektion Bronchial- und Mesenteriallymphdrüsentuberkulose, Lungen-, Leber-, Milztuberkulose und tuberkulöse Darmgeschwüre ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden zwei Meerschweinchen (M. 818 und 819) mit je einem linsengrossen Stück der Bronchialdrüse, zwei Meerschweinchen (M. 820 und 821) mit je einem linsengrossen Stück der Mesenterialdrüse und zwei Meerschweinchen (822 und 823) mit je einem linsengrossen Stück der Lunge subkutan am Rücken infiziert. M. 819 starb 5 Tage nach der Infektion an Darmentzündung, M. 818 und 821 starben 23 Tage nach der Infektion, M. 820 40 Tage nach der Infektion und M. 823 61 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose.

M. 822, infiziert mit Lungenknötchen, wurde am 1. VI. 06 (71 Tage nach der Infektion), nachdem es sich schon mehrere Tage krank gezeigt und an Körpergewicht erheblich (100 g) abgenommen hatte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Dreifache vergrösserte und mit zahlreichen graugelben miliaren Knötchen durchsetzte Milz, die über erbsengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die von zahlreichen miliaren grauen Knötchen durchsetzte Lnnge und die bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. 4 Monate altes, 120 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 48 führt.

Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 48: Am 1. VI. 06, unmittelbar nach Tötung von M. 822, wurde zunächst die Milz nach gründlicher Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerin-Bouillon verrieben und dem Versuchsrinde von der rechten Bauchwand aus intraperitoneal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) diente eine ebenfalls mit 15 ccm Bouillon hergestellte Emulsion, zu der die halbe Lunge, die Bronchial- und die Portaldrüse verwendet wurden.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: Impfstellen zunächst reaktionslos. Innerhalb drei Wochen entwickelte sich in der Mitte der linken Halsseite (Injektionsstelle) eine handtellergrosse flache derbe Anschwellung, welche in der Folgezeit noch etwas

an Umfang zunahm, aber nicht abszedierte. Fresslust und Allgemeinbefinden in den ersten drei Wochen nach der Injektion unverändert gut. Seit 23. VI. liess die Fresslust nach, die Zahl der Atemzüge nahm zu und die Körpertemperatur, welche sich bis dahin dauernd unter 39,5 bezw. 39,0° C gehalten hatte, stieg in der Folgezeit zunächst nur abends, dann aber beständig über 39,5 bis 39,9° C. Ende Juni trat häufiger Husten auf und unter zunehmender Atemnot und Herzschwäche verendete das Rind am 12. VII. 06 (42 Tage nach der Infektion). Das Körpergewicht war auf 77 kg zurückgegangen.

Sektionsergebnis: Diffuse tuberkulöse Infiltration an der Impfstelle am Halse, tuberkulöse Hyperplasie der linken Bug- sowie sämtlicher Halslymphdrüsen; akute Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz und Nieren; lobäre Pneumonie; disseminierte Tuberkulose des Peritoneums, der Pleura und des Perikards (Perlsucht); parenchymatöse Degeneration der Leber, Nieren und des Herzmuskels.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle ist es somit gelungen, durch intraperitoneale Injektion der mit Bouillon verriebenen Milz eines mit tuberkulösem Material (Lungenknötchen) vom Menschen infizierten Meerschweinchens und gleichzeitige subkutane Injektion der ebenfalls mit Bouillon verriebenen halben Lunge, sowie der Bronchial- und Portallymphdrüse desselben Meerschweinchens bei einem ca. vier Monate alten, auf Tuberkulin nicht reagierenden, gesunden Rinde eine von den Impfstellen ausgehende, in 42 Tagen zum Tode führende, akute Miliartuberkulose nebst Tuberkulose des Bauch- und Brustfells (Perlsucht) zu erzeugen.

Die erfolgreiche Infektion gab sich klinisch durch eine 23 Tage nach der Injektion akut einsetzende und in 11 Tagen unter zunehmender Atemnot und Herzschwäche zu Tode führende schwere fieberhafte Allgemeinerkrankung zu erkennen.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Portaldrüse von M. 823 (Ausgangsmaterial) gezüchtet (Msch. Tb. X). In den Kulturen überwogen kurze, plumpe Stäbchen. Das Wachstum auf künstlichen Nährböden (4% Glyzerin-Rinderserum und 4% Glyzerin-Rinderbouillon) spärlich, später üppiger; zwei intravenös mit 1 bezw. 2 mg Reinkultur infizierte Kaninchen starben 32 bezw. 28 Tage nach der Infektion an Miliartuberkulose der Lunge und Milz, bezw. der Lunge und Nieren; ein subkutan mit 10 mg infiziertes Kaninchen starb 76 Tage nach der Infektion an Miliartuberkulose der Lunge.

Hiernach sind die aus obigem Materiale gezüchteten Tuberkelbazillen dem Typus bovinus nach Kossel, Weber und Heuss zuzuzählen. Hiermit steht das positive Ergebnis des Rinderversuchs in Einklang.

Fall XI.

Infektionsmaterial: Lunge eines Tags zuvor im Stadtkrankenhause an Lungenphthise gestorbenen 17jährigen Mannes, bei dem die Sektion ausser linksseitiger tuberkulöser Lungenphthise, umschriebene rechtsseitige tuberkulöse käsige Pneumonie, frische Darmtuberkulose und chronische fibröse Peritonitis ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden drei Meerschweinchen (M. 824, 825 und 826) mit je einer linsengrossen Menge Kaverneninhalt subkutan am Rücken infiziert. M. 824 starb 32 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose. M. 825 starb 49 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose. Die auf das Fünffache vergrösserte, von nekrotischen Herden und miliaren Knötchen durchsetzte Milz, sowie die erbsengrosse Portaldrüse dienen als Infektionsmaterial für Ziege I.

M. 826 wurde am 1. VI. 06 (71 Tage nach der Infektion), nachdem es sich schon mehrere Tage krank gezeigt und an Körpergewicht erheblich (von 620 g auf 490 g) abgenommen hatte, durch Verblutung getötet.

Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Zweieinhalbfache vergrösserte und von zahlreichen graugelben miliaren Knötchen durchsetzte Milz, die über erbsengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die von zahlreichen hirsekorngrossen grauen Knötchen durchsetzte Lunge und die bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse dienen als Infektionsmaterial für Rind 50.

Versuchstiere: 1) ca. $2^1/_2$ Jahre alte, 32 kg schwere, weibliche Ziege, welche auf Tuberkulin (0,25 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Ziege I führt.

2) 4 Wochen altes, 51 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rind 50 führt.

a) Subkutane Infektion von Ziege I: Am 10. V. 06 wurden Milz und Portaldrüse von M. 825 nach gründlicher Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerin-Bouillon verrieben und der Versuchsziege subkutan in der Mitte der linken Halsseite eingespritzt.

Verhalten der Versuchsziege nach der Infektion: Impfstelle zunächst reaktionslos. Allmählich entwickelte sich in der Mitte der linken Halsseite ein über faustgrosser Abszess, der sich am 5. VII.

06 freiwillig öffnete und einen dicklichen Eiter entleerte. Die linke Bugdrüse war etwas geschwollen, das Allgemeinbefinden in der letzten Zeit etwas getrübt. Die Körpertemperatur hielt sich abends zwischen 39,8—40,0° C. Anfangs August war der Abszess völlig abgeheilt; Allgemeinbefinden und Körpertemperatur dauernd normal. Zwei Tuberkulinproben (0,25 und 0,5 ccm) am 2. VIII. 06 und 23. XI. 06 fielen positiv aus. Am 30. XI. 06 ($6^1/_2$ Monate nach der Infektion) wurde Ziege I im Polizeischlachthause des Leipziger Schlachthofes geschlachtet; Gewicht 51 kg.

Sektionsergebnis: Abszessbildung in der Lunge und im Euter, wahrscheinlich entstanden im Anschluss an die Phlegmone der Impfstelle; frei von makroskopisch erkennbaren tuberkulösen Veränderungen.

b) Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 50: Am 1. VI. 06, unmittelbar nach Tötung von M. 826, wurde zunächst die Milz nach gründlicher Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerin-Bouillon verrieben und dem Versuchsrinde von der rechten Bauchwand aus intraperitoneal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) diente eine ebenfalls mit 15 ccm Bouillon hergestellte Emulsion, zu der die halbe Lunge, die Bronchial- und die Portaldrüse verwendet wurden.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: In der ersten Zeit nach der Infektion zeigte das Versuchskalb in seinem Verhalten keinerlei Besonderheiten. Die Körpertemperatur hielt sich dauernd unter 39,5° C; die Futteraufnahme war normal. Am 20. VI. stieg die Körpertemperatur erstmalig auf 39,8° C und hielt sich in der Folgezeit bis zum 8. VII. dauernd zwischen 39,4° C und 40,0°. Auch in den nächsten acht Tagen wurden einige Male noch über 39,5° C liegende Abendtemperaturen gemessen, während vom 17. VII. ab die Temperaturkurve wieder das gleiche Bild wie vor der Infektion darbot. Während beide Infektionsstellen anfangs keinerlei Veränderungen zeigten, entwickelte sich an derjenigen der linken Halsseite im Laufe des Juni eine anfangs derbe, später fluktuierende, faustgrosse Anschwellung, welche am 5. VII. von selbst aufbrach und einen dicklichen, leicht übelriechenden tuberkelbazillenhaltigen Eiter entleerte. Aus der Abszesshöhle, welche nicht besonders behandelt, sondern nur sauber gehalten wurde, entleerten sich noch längere Zeit hindurch kleine Mengen einer klebrigen, tuberkelbazillenhaltigen Flüssigkeit. Erst Mitte September verheilte das tuberkulöse Geschwür. Die Injektionsstelle an der rechten Bauchwand blieb dauernd reaktionslos. Das Allgemeinbefinden des Versuchskalbes war gegen Ende Juni offensichtig getrübt, die Fresslust hatte nachgelassen. Nach Entleerung

des kalten Abszesses hob sich die Fresslust wieder und das Allgemeinbefinden wurde wieder normal. In der Folgezeit wurden Störungen des Allgemeinbefindens und der Fresslust nicht wieder beobachtet. Das Körpergewicht hob sich im Laufe des Juni von 51 kg auf 63 kg. Am 1. VIII. wog das Versuchskalb 68 kg und behielt dieses Gewicht mit geringen Schwankungen bis zu der am 30. XI. erfolgten Schlachtung, obwohl entsprechend der stets guten Futteraufnahme in der Zeit vom August bis November eine weitere Gewichtszunahme unbedingt erwartet werden konnte. Am 2. VII. und 23. XI. wurde das Versuchskalb einer diagnostischen Tuberkulinprobe (0,5 Tuberkulin) unterworfen. Beide Male reagierte es typisch. Am 30. XI. 06 (6 Monate nach der Infektion) wurde Rd. 50 im Polizeischlachthause des Leipziger Schlachthofes geschlachtet; Gewicht 70 kg.

Sektionsergebnis: Tuberkulöse Hyperplasie der unteren Halslymphdrüsen, der Lymphdrüsen des Brusteingangs, der linken Bug- und Achsellymphdrüsen; chronische Tuberkulose des Bauchfells (Perlsucht) namentlich im Bereiche der rechten Bauchwand (Injektionsstelle), des grossen Netzes und des Zwerchfells; beginnende Tuberkulose des Brustfells (Perlsucht), besonders im Bereiche der rechten unteren Rippenwand nahe dem Zwerchfell und an den Zwerchfellsflächen der Lunge; tuberkulöse Hyperplasie der bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen, sowie vereinzelter Mesenterialdrüsen.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle ist es somit gelungen, durch intraperitoneale Einverleibung der mit Bouillon verriebenen Milz eines Meerschweinchens, welches mit Kaverneninhalt von einem an Lungenphthise verstorbenen 17 jährigen Manne infiziert war, bei einem auf Tuberkulin nicht reagierenden, ca. vier Wochen alten, gesunden Rinde eine chronische Bauch- und Brustfelltuberkulose (Perlsucht) zu erzeugen, während die durch die gleichzeitige subkutane Einverleibung der ebenfalls mit Bouillon verriebenen halben Lunge, sowie der Bronchial- und Portallymphdrüse desselben Meerschweinchens am Halse verursachte tuberkulöse Infiltration der Subkutis sich nach Ablauf von sechs Monaten nur noch an den tuberkulös erkrankten regionären Lymphdrüsen erkennen liess. Dass die tuberkulöse Infektion für das Versuchstier keineswegs unerheblich war, geht vor allem aus dem Umstande hervor, dass sich das Körpergewicht während der sechsmonatigen Beobachtungszeit trotz entsprechender Nahrungsaufnahme nicht wesentlich gehoben hat. Die Tuberkelbazillen hatten selbst in den schon deutliche Verkalkung aufweisenden Körperlymphdrüsen nichts von ihrer Virulenz für Meerschweinchen eingebüsst. Dagegen gelang es nicht, durch subkutane Einverleibung von Organteilen eines anderen in der

gleichen Weise infizierten Meerschweinchens bei einer 2½ Jahre alten, gesunden, auf Tuberkulin nicht reagierenden Ziege eine tuberkulöse Erkrankung zu erzeugen. Zwar war auch bei diesem Versuchstier ausser der positiven Tuberkulinreaktion eine gewisse Zeit hindurch eine leichte Störung des Allgemeinbefindens zu konstatieren, die jedoch wieder verschwand, sobald die spontane Öffnung des Impfabszesses und Entleerung seines Inhalts erfolgt war. Die bei der Sektion ermittelten Veränderungen an den Organen (Lungen- und Euterabszesse) waren nicht tuberkulöser Art.

Weitere Versuche zur Prüfung der Virulenz des von Rd. 50 gewonnenen tuberkulösen Materials.

Infektionsmaterial: Bauchfell mit Perlknoten von Rd. 50, übertragen auf vier Meerschweinchen (M. 908, 909, 910 und 911). Zwei von diesen Meerschweinchen (M. 909 und 911) werden 46 Tage nach der Infektion durch Verblutung getötet. Die Sektion ergibt in beiden Fällen generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Vierfache vergrösserte, von nekrotischen Herden und miliaren Knötchen durchsetzte Milz von M. 909 dient als Infektionsmaterial für Ziege III.

Die ebenfalls auf das Vierfache vergrösserte, von nekrotischen Herden und miliaren Knötchen durchsetzte Milz, die bohnengrosse, zentral verkäste Kniefaltenlymphdrüse, die erbsengrosse, zentral verkäste Portallymphdrüse und die etwa bohnengrosse zentral verkäste Bronchialdrüse von M. 911 dienen als Infektionsmaterial für Rd. 54.

Versuchstiere: 1) ca. 2 Jahre alte, 39 kg schwere, weibliche Ziege, welche auf Tuberkulin (0,25 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Ziege III führt.

2) 5 Monate altes, 120 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 54 führt.

c) Subkutane Infektion von Ziege III: Am 15. I. 07 wurde die Milz von M. 909 nach Zerkleinerung mit der Schere mit 20 ccm Glyzerin-Bouillon verrieben und der Versuchsziege subkutan in der Mitte der linken Halsseite eingespritzt.

Verhalten der Versuchsziege nach der Infektion: Impfstellen zunächst reaktionslos. Allmählich entwickelte sich in der Mitte der linken Halsseite eine anfangs derbe, später fluktuierende Anschwellung, welche Ende Februar Faustgrösse erreichte. Auch die Körpertem-

peratur, welche bis 15. II. dauernd unter 39,0° C geblieben war, stieg von diesem Zeitpunkt ab allmählich an und erreichte unter kurzen unerheblichen Remissionen am 6. März mit 40,7° C ihren höchsten Stand, um bereits am 9. März plötzlich wieder auf 39,6° C abzusinken. Gleichzeitig mit der Erhöhung der Körperwärme liess die Fresslust nach. Ende Februar trat Husten auf. Nachdem die Körpertemperatur am 13. März mit 39,3° C ihren tiefsten Stand erreicht hatte, stieg sie am 14. März bezw. 15. März wieder auf 40,2° C bezw. 40,3° C an. Unter zunehmender Atemnot und Herzschwäche trat der Tod am 16. März (60 Tage nach der Infektion) ein. Gewicht 33 kg.

Sektionsergebnis: Faustgrosser tuberkulöser Abszess an der Impfstelle am Halse; tuberkulöse Hyperplasie der unteren Halslymphdrüsen sowie der linken Buglymphdrüse; disseminierte Lungentuberkulose, lobäre Pneunomie; tuberkulöse Hyperplasie der bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen; parenchymatöse Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzmuskels.

d) Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 54. Am 15. I. 1907 wurde zunächst die Milz von M. 911 nach Zerkleinerung mit der Schere mit 20 ccm Glyzerinbouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchsrinde von der rechten Bauchwand aus intraperitoneal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) dient eine ebenfalls mit 20 ccm Bouillon hergestellte Emulsion, zu der die Kniefaltenlymphdrüsen, die Portaldrüse und die bronchiale Lymphdrüse verwendet wurden.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: Impfstellen zunächst reaktionslos. An der linken Halsseite entwickelte sich allmählich eine flache derbe Anschwellung, welche Mitte März Handtellergrösse erreichte. Linke Bugdrüse deutlich vergrössert. Während sich die Körpertemperatur während der ersten drei Wochen nach der Infektion noch im wesentlichen unter 39,0° C hielt und nur in den Abendstunden einige Male diese Grenze um zwei bis drei Zehntelgrade überschritt, wurden in der Folgezeit fast durchweg Temperaturen zwischen 39,3 und 39,9° C gemessen. Zugleich liess die Fresslust nach. Ende März trat Husten auf. Das Körpergewicht, welches am 8. Februar 131 kg betrug, ging dauernd zurück. Am 1. April setzte eine weitere Steigerung der Körpertemperatur (auf 40,3 bezw. 40,5° C) ein und unter zunehmender Atemnot und Herzschwäche verendete das Rind am 8. April 1907 (83 Tage nach der Infektion). Gewicht 97 kg.

Sektionsergebnis: Tuberkulöse Infiltration an der Impfstelle am Halse, tuberkulöse Hyperplasie der linken Bugdrüse; disseminierte

Lungentuberkulose, lobäre Pneumonie, tuberkulöse Hyperplasie der bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen; disseminierte Bauchfelltuberkulose; parenchymatöse Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzmuskels.

Zusammenfassung: In der vorstehenden Versuchsreihe ist es somit gelungen, einerseits durch subkutane Einverleibung von Organteilen (Milz) eines mit künstlich erzeugten Perlknoten von Rd. 50 infizierten Meerschweinchens bei einer gesunden, auf Tuberkulin nicht reagierenden, ca. zwei Jahre alten Ziege eine 60 Tage nach der Infektion tödlich endigende, disseminierte Lungentuberkulose und andererseits durch gleichzeitige subkutane und intraperitoneale Einverleibung von Organteilen (Milz intraperitoneal, Kniefaltenlymphdrüsen, portale und bronchiale Lymphdrüse subkutan) eines anderen in der gleichen Weise infizierten Meerschweinchens bei einem gesunden, auf Tuberkulin nicht reagierenden, fünf Monate alten Rinde eine 83 Tage nach der Infektion tödlich endigende disseminierte Lungen- und Bauchfelltuberkulose zu erzeugen.

Im ersteren Falle gab sich die erfolgreiche Infektion klinisch durch eine 35 Tage nach der Infektion akut einsetzende fieberhafte Allgemeinerkrankung zu erkennen, die nach weiteren 25 Tagen zum Tode führte, während im zweiten Falle bereits 25 Tage nach der Infektion eine zunächst leichte, fieberhafte Allgemeinerkrankung einsetzte, die sich erst nach 50 Tagen plötzlich verschlimmerte und binnen acht Tagen den Tod herbeiführte.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Milz von M. 824 (Ausgangsmaterial) gezüchtet (M. Tb. XI). In den Kulturen überwogen die schlanken, langen, leicht gekrümmten Stäbchen; daneben auch zahlreiche kurze, dicke Bazillen; das Wachstum auf künstlichen Nährböden war üppig; von zwei intravenös mit 1 bezw. 2 mg Reinkultur infizierten Kaninchen, welche 100 Tage nach der Injektion getötet wurden, zeigte das eine vereinzelte stecknadelkopfgrosse, tuberkulöse Knötchen in der Lunge und das andere hirsekorngrosse tuberkulöse Knötchen in Lunge und Nieren; ein subkutan mit 10 mg infiziertes Kaninchen, welches ebenfalls 100 Tage nach der Infektion getötet wurde, zeigte lediglich einen bohnengrossen Abszess an der Impfstelle.

Hiernach sind die aus obigem Materiale gezüchteten Tuberkelbazillen zwar mit Rücksicht auf den Ausfall der Kaninchenversuche dem Typus humanus nach Kossel, Weber und Heuss zuzuzählen, doch steht das Ergebnis der vorstehend mitgeteilten Rinder- bezw. Ziegenversuche hiermit nicht völlig im Einklange. Auch das inkonstante morphologische Ver-

halten der auf Bouillon gezüchteten Bazillen erschwert die Zuteilung zu einem bestimmten Typus und rechtfertigt es, von einer Übergangsform bezw. von einem atypischen Stamme (Rabinowitsch) zu sprechen.

Die Züchtung von Reinkulturen aus Rd. 54 und Ziege III misslang.

Fall XII.

Infektionsmaterial: Hirnhaut eines Tags zuvor im Stadtkrankenhause an Lungenphthise gestorbenen 50jährigen Mannes, bei dem die Sektion ausser einer frischen tuberkulösen Hirnhautentzündung und Gehirnödem tuberkulöse Lungenphthise, chronische fibröse Pleuritis und tuberkulöse Kehlkopf- und Darmgeschwüre ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materiales wurden vier Meerschweinchen (M. 837, 838, 839, 840) mit je einem linsengrossen Stücke der tuberkulösen Hirnhaut subkutan am Rücken infiziert. M. 839 starb bereits acht Tage nach der Infektion ohne nachweisbare Todesursache. M. 837 starb 17 Tage nach der Infektion an Lungenentzündung. Die Sektion ergab ausserdem: tuberkulöses Geschwür an der Impfstelle, tuberkulöse Hyperplasie der Kniefaltenlymphdrüsen, Miliartuberkulose der Milz. M. 838 starb 45 Tage nach der Infektion an typischer, von der Impfstelle ausgehender generalisierter Tuberkulose.

M. 840 wurde am 1. VI. 1906 (27 Tage nach der Infektion), als es deutlichen Rückgang im Ernährungszustande und Symptome allgemeiner Erkrankung zeigte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Dreifache vergrösserte und von zahlreichen miliaren Knötchen durchsetzte Milz, die fast bohnengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die von zahlreichen bis hirsekorngrossen, grauen Knötchen durchsetzte Lunge und die bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. vier Wochen altes, 41 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 49 führt.

Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 49: Am 1. VI. 1906 wurde zunächst die Milz von M. 840 nach Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerinbouillon gut verrieben und dem Versuchsrinde von der rechten Bauchwand aus intraperito-

neal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) diente eine ebenfalls mit 15 ccm Glyzerinbouillon hergestellte Emulsion, zu der die halbe Lunge, die Bronchial- und die Portaldrüse verwendet wurden.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: In der ersten Zeit nach der Infektion zeigte das Kalb in seinem Verhalten nichts Besonderes. Die Körpertemperatur hielt sich zwischen 38,5 und 39,6 ° C, die Futteraufnahme war normal und das Körpergewicht hob sich von 41 kg am 6 VI. auf 49 kg am 20. VI. Nur an der linken Halsseite entwickelte sich an der anfangs reaktionslosen Injektionsstelle eine derbe, später fluktuierende Geschwulst, welche am 19.VI. bereits Faustgrösse erreicht hatte. An diesem Tage stieg die Körpertemperatur am Abend erstmalig auf 39,8 ° C, am 20. VI. auf 40° C und hielt sich in der Folgezeit ständig zwischen 40,0° C und 40,5 ° C. Am 20. VI. brach auch der kalte Abszess an der linken Halsseite von selbst auf und entleerte eine kleine Menge dicklichen, leicht übelriechenden Eiters, in welchem Tuberkelbazillen durch Färbung nachzuweisen waren. Die Injektionsstelle an der rechten Bauchseite blieb dauernd reaktionslos. In der Folgezeit liess die Fresslust des Kalbes sehr nach. Vom 26. VI. ab trat häufiger, schmerzhafter Husten auf. Patient lag viel und zeigte zunehmende Atemnot. Am 4. VII. (34 Tage nach der Infektion) verendete das Kalb, nachdem sein Körpergewicht auf 33½ kg gesunken war.

Sektionsergebnis: Tuberkulöser Abszess an der Impfstelle am Halse nebst tuberkulöser Hyperplasie der unteren Halslymphdrüsen, der vorderen Brustlymphdrüsen und der linken Buglymphdrüsen; akute Miliartuberkulose der Lunge nebst tuberkulöser Hyperplasie der bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen; akute lobäre Pneumonie; disseminierte Bauchfelltuberkulose nebst tuberkulöser Hyperplasie der Pansen-, Leber-, Nieren- und Mesenteriallymphdrüsen; Miliartuberkulose der Milz und Nieren; akute parenchymatöse Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzmuskels.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle ist somit gelungen, durch gleichzeitige subkutane und intraperitoneale Einverleibung von mit Bouillon verriebenen tuberkulösen Organteilen (Milz intraperitoneal, halbe Lunge, Bronchial- und Portaldrüse subkutan) eines Meerschweinchens, welches mit einem Stück Hirnhaut eines an Lungenphthise verstorbenen 50jährigen Mannes infiziert war, bei einem auf Tuberkulin nicht reagierenden, ca. vier Wochen alten, gesundem Rinde eine akute Miliartuberkulose der Lungen, Milz und Nieren

und eine disseminierte Bauchfelltuberkulose zu erzeugen, welche innerhalb 34 Tagen unter schweren Fiebererscheinungen zum Tode führte.

Die erfolgreiche Infektion gab sich klinisch durch eine 19 Tage nach der Injektion einsetzende und in 14 Tagen unter zunehmender Atemnot und Herzschwäche zum Tode führende, schwere fieberhafte Allgemeinerkrankung zu erkennen.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Milz von M. 837 (Ausgangsmaterial) gezüchtet (M. Tb. XII). In den Kulturen waren kurze, plumpe und längere gekrümmte Stäbchen in etwa gleichgrosser Anzahl vertreten. Wachstum auf künstlichen Nährböden anfangs spärlich, später üppiger. Zwei mit je 1 bezw. 2 mg Reinkultur intravenös infizierte Kaninchen starben 23 bezw. 29 Tage nach der Infektion an Miliartuberkulose der Lunge. Ein mit 10 mg Reinkultur subkutan infiziertes Kaninchen starb 92 Tage nach der Infektion an Lungen- und Lebertuberkulose.

Hiernach sind die aus obigem Materiale gezüchteten Tuberkelbazillen dem Typus bovinus nach Kossel, Weber und Heuss zuzuzählen. Hiermit steht das positive Ergebnis des Rinderversuchs in Einklang.

Fall XIII.

Infektionsmaterial: Milz und Leber eines Tags zuvor im Stadtkrankenhause an Miliartuberkulose gestorbenen 31 jährigen Mannes, bei dem die Sektion eine umschriebene tuberkulöse Erkrankung des rechten oberen Lungenlappens, Epiglottisgeschwür und Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz und Nieren ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden drei Meerschweinchen (M. 942, 943, 944) mit je einem linsengrossen Stück der tuberkulösen Milz und drei Meerschweinchen (M. 945, 946, 947) mit je einem linsengrossen Stück der tuberkulösen Leber subkutan am Rücken infiziert. M. 942 und 946 wurden 27 Tage nach der Injektion getötet und mit generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose behaftet gefunden. M. 944 starb 44 Tage nach der Injektion, M. 945 83 Tage nach der Infektion und M. 947 105 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose. M. 943, infiziert mit Milzknötchen, wurde am 24. IV. 1907 (95 Tage nach der Infektion), nachdem es 50 g an Körpergewicht abgenommen hatte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Doppelte vergrösserte und mit zahlreichen miliaren Knötchen durchsetzte Milz, die erbsengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse und die von zahlreichen

zentral verkästen miliaren Knötchen durchsetzte Lunge dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. 3½ Monate altes, 94 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 55 führt.

Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 55: Am 24. IV. 1907, unmittelbar nach Tötung von M. 943, wurde zunächst die Milz nach gründlicher Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerinbouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchstiere von der rechten Bauchseite aus intraperitoneal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) diente eine ebenfalls mit 15 ccm Bouillon hergestellte Emulsion, zu der die halbe Lunge, die Bronchial- und die Portaldrüse verwendet wurde.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: In der Mitte der linken Halsseite (Impfstelle) entwickelte sich allmählich eine flache, nach drei Wochen etwa handtellergrosse Anschwellung, die, ohne eine merkbare Veränderung zu hinterlassen, in den nächsten Wochen allmählich wieder verschwand. Impfstelle am Bauch dauernd reaktionslos. Allgemeinbefinden dauernd normal; Gewichtszunahme entsprechend der Fütterung. Die Temperaturkurve, welche vor der Infektion und während der ersten 14 Tage nach derselben fast durchweg Temperaturen unter 39,0° C aufwies, erfuhr später insofern eine kleine Abänderung, als vom 11. Mai ab fast vier Wochen lang dauernd Temperaturen zwischen 39,0° C und 39,6° C festgestellt wurden. Eine ähnliche Periode nicht fieberhafter, aber doch im ganzen schon an der Grenze des Normalen liegender Temperaturen war noch einmal von Mitte Juli bis gegen Ende August zu konstatieren. Am 20. VII. 1907, 31. VIII. 1907 und 5. XII. 1907 wurden Tuberkulinproben (0,5 ccm) ausgeführt, die jedesmal eine positive Reaktion hervorriefen. Am 10. XII. 1907 (7½ Monate nach der Injektion) wurde Rd. 55 getötet und im Veterinärinstitute seziert. Gewicht 220 kg.

Sektionsergebnis: Chronische Bauchfelltuberkulose (Perlsucht), beginnende Brustfell- und Herzbeuteltuberkulose (Impfversuche mit Bauchfellknötchen bei Meerschweinchen fielen negativ aus).

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle ist es somit durch gleichzeitige subkutane und intraperitoneale Einverleibung von mit Bouillon verriebenen tuberkulösen Organteilen (Milz intraperitoneal, halbe Lunge, Bronchial- und Portaldrüse subkutan) eines Meerschweinchens, welches mit tuberkulösem Materiale (Milzknötchen) eines an Miliartuberkulose gestorbenen 31jährigen Mannes infiziert

war, gelungen, bei einem auf Tuberkulin nicht reagierenden, ca. 3½ Monate alten gesunden Rinde eine chronische Bauchfelltuberkulose, sowie beginnende Brustfell- und Herzbeuteltuberkulose zu erzeugen.

Eine anfangs vorhandene geringgradige Schwellung der Impfstelle am Halse bildete sich innerhalb weniger Wochen völlig wieder zurück, so dass sich die erfolgreiche Infektion während der 7½ Monate dauernden Beobachtungszeit klinisch einzig und allein durch die positive Tuberkulinprobe zu erkennen gab. Der negative Ausfall der mit den Bauchfellknötchen ausgeführten Übertragungsversuche berechtigt zu der Annahme, dass auch der tuberkulöse Prozess an den serösen Häuten bereits in der Rückbildung begriffen war.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Milz von M. 842 (Ausgangsmaterial) gezüchtet (M. Tb. XIII). In den Kulturen überwogen die zarten, langen, leicht gekrümmten Stäbchen. Das Wachstum auf künstlichen Nährboden war verhältnismässig spärlich. Infolge unbeabsichtigter Erhitzung der Kultur (Brütschrankdefekt) musste von der Ausführung des Kaninchenversuches Abstand genommen werden. Nach Ausfall des Rinderversuches dürfte es sich um Bazillen des Typus humanus nach Kossel, Weber und Heuss gehandelt haben.

Fall XIV.

Infektionsmaterial: Lunge eines am Tage zuvor im Stadtkrankenhause an Lungenphthise gestorbenen 45jährigen Mannes, bei dem die Sektion chronische Lungenphthise, tuberkulöse käsige Peribronchitis und tuberkulöse Darmgeschwüre ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden vier Meerschweinchen (M. 951, 952, 953, 954) mit je einem linsengrossen Stück von der Wand einer Lungenkaverne subkutan am Rücken infiziert. M. 952 wurde 23 Tage nach der Infektion getötet und mit generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose behaftet gefunden. M. 953 und 951 starben 86 bezw. 103 Tage nach der Infektion ebenfalls an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose.

M. 954 wurde am 16. V. 07 (105 Tage nach der Infektion) nachdem es 140 g an Körpergewicht verloren hatte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Dreifache vergrösserte, mit nekrotischen Herden und miliaren Knötchen durchsetzte Milz und die bohnengrosse, zentral verkäste Portaldrüse dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. vier Monate altes, 103 kg schweres, weibliches Rind, das auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 58 führt.

Subkutane Infektion von Rd. 58: Am 16. V. 07 unmittelbar nach Tötung von M. 954 wurde die Milz und Portaldrüse nach Zerkleinerung mit der Schere mit 20 ccm Glyzerin-Bouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchsrinde in der Mitte der linken Halsseite subkutan eingespritzt.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: Impfstelle dauernd reaktionslos. Allgemeinbefinden nicht offensichtig getrübt, obwohl die Temperaturkurve in der Zeit vom 1. bis 16. Juni leichtes Fieber (39,5 bis 40,3 ° C) anzeigte. In der Zeit vom 4. bis 12. Juli war erneut ein Ansteigen der Temperaturkurve wahrzunehmen (39,5 bis 40,1 ° C), worauf die Temperatur dauernd zur Norm zurückkehrte. Die Gewichtszunahme war während der Fieberperiode herabgesetzt, von Mitte Juli ab der Fütterung entsprechend. Zwei Tuberkulinproben (20. VII. und 31. VIII. 07 je 0,5 ccm) fielen positiv aus. Am 5. IX. 07 (112 Tage nach der Infektion) wurde Rd. 58 getötet und im Veterinärinstitut seziert. Gewicht 123 kg.

Sektionsergebnis: Umschriebene tuberkulöse Infiltration an der Impfstelle.

Zusammenfassung: Die subkutane Überimpfung der mit Bouillon verriebenen Milz und Portaldrüse eines mit tuberkulösem Materiale (Lungenkavernen) von einem erwachsenen Menschen infizierten Meerschweinchens auf ein ca. vier Monate altes, auf Tuberkulin nicht reagierendes, gesundes Rind hatte im vorliegenden Fall lediglich die Ausbildung zweier erbsengrosser käsig-kalkiger Knötchen an der Impfstelle zur Folge.

Die rein lokale Infektion gab sich klinisch ausser durch die Tuberkulinreaktion nur durch eine zweimalige, 15 bezw. 8 Tage anhaltende, leichte fieberhafte Temperatursteigerung zu erkennen, die das Allgemeinbefinden des Versuchstieres nur unwesentlich beeinflusste. Bei der 112 Tage nach der Infektion vorgenommenen Schlachtung wurden nur in den käsig-kalkigen Massen der Impfstelle virulente Tuberkelbazillen durch den Tierversuch nachgewiesen.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Milz von M. 952 (Ausgangsmaterial) (Msch. Tb. XIV) gezüchtet. In den Kulturen fast ausschliesslich zarte, schlanke, gebogene Stäbchen. Das Wachstum auf künstlichen Nährböden war ziemlich kräftig. Der Kaninchenversuch musste infolge unbeabsichtigter Erhitzung der Kultur (Brütschrankdefekt) unterbleiben. Nach Ausfall des Rinderversuches dürfte es

sich um Bazillen des Typus humanus nach Kossel, Weber und Heuss gehandelt haben.

Fall XV.

Infektionsmaterial: Lunge eines Tags zuvor im Stadtkrankenhause an Lungenphthise gestorbenen 39jährigen Mannes, bei dem die Sektion chronische Lungenphthise, tuberkulöse Peribronchitis, adhäsive Pleuritis, tuberkulöse Geschwüre im Kehlkopf und Darm sowie Nierentuberkulose ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden drei Meerschweinchen (M. 955, 956, 957) mit je einem linsengrossen Stück von der Wand einer Lungenkaverne subkutan am Rücken infiziert. M. 955 und 957 starben 41 bezw. 75 Tage nach der Injektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose.

M. 956 wurde am 24. IV. 07 (81 Tage nach der Infektion), nachdem es 90 g an Gewicht verloren hatte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Dreifache vergrösserte, von miliaren Knötchen durchsetzte Milz und die erbsengrosse, zentral verkäste Portaldrüse dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. 3½ Monate altes, 83 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 56 führt.

Subkutane Infektion von Rd. 56: Am 24. IV. 07 unmittelbar nach Tötung von M. 956 wurden die Milz und Portaldrüse nach Zerkleinerung mit der Schere mit 20 ccm Glyzerin-Bouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchsrinde subkutan in der Mitte der linken Halsseite eingespritzt.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: Impfstelle dauernd reaktionslos. Körpertemperatur und Allgemeinbefinden dauernd normal. Gewichtszunahme entsprechend der Fütterung. Drei Tuberkulinproben (20. VII., 31. VIII. und 5. XII. 07 je 0,5 ccm) positiv. Am 10. XII. 07 (7½ Monate nach der Infektion) wurde Rd. 56 im Polizeischlachthause des Leipziger Schlachthofes geschlachtet. Gewicht 178 kg.

Sektionsergebnis: Keine makroskopisch wahrnehmbaren tuberkulösen Veränderungen.

Zusammenfassung: Die subkutane Überimpfung der mit Bouillon verriebenen Milz und Portaldrüse eines mit tuberkulösem Materiale (Lungenkaverne) von einem erwach-

senen Menschen infizierten Meerschweinchens auf ein ca. 3½ Monate altes, auf Tuberkulin nicht reagierendes, gesundes Rind hatte im vorliegenden Falle weder eine tuberkulöse Infiltration an der Impfstelle noch eine tuberkulöse Erkrankung der zugehörigen Lymphdrüsen zur Folge. Die noch kurz vor der Schlachtung festgestellte positive Tuberkulinreaktion ist daher lediglich als Zeichen der durch die Einverleibung virulenten tuberkulösen Materials erzeugten Tuberkulinüberempfindlichkeit aufzufassen.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Milz von M. 955 (Ausgangsmaterial) gezüchtet (Msch. Tb. XV). In den Kulturen fast ausschliesslich zarte, schlanke, schwach gebogene Stäbchen. Wachstum auf künstlichen Nährböden ziemlich kräftig. Infolge unbeabsichtigter Erhitzung der Kultur (Brütschrankdefekt) musste der Kaninchenversuch unterbleiben. Nach Ausfall des Rinderversuches dürfte es sich um Bazillen des Typus humanus nach Kossel, Weber und Heuss gehandelt haben.

Fall XVI.

Infektionsmaterial: Hirnhaut, Milz und Lunge von einem Tags zuvor im Kinderkrankenhause an Miliartuberkulose gestorbenen 4¾ Jahre alten Kinde, bei dem die Sektion tuberkulöse Hirnhautentzündung und Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz und Nieren ergeben hatte.

Sofort nach Eintreffen des Materials wurden zwei Meerschweinchen (M. 958, 959) mit je einem linsengrossen Stück der tuberkulösen Lunge, zwei Meerschweinchen (M. 960, 961) mit je einem linsengrossen Stück der tuberkulösen Hirnhaut und zwei Meerschweinchen (M. 962, 963) mit je einem linsengrossen Stück der tuberkulösen Milz subkutan am Rücken infiziert. M. 962, 963, 961 und 958 starben 31, 36, 54 und 87 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose. M. 959 wurde 87 Tage nach der Infektion getötet und ebenfalls mit generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose behaftet gefunden.

M. 960., infiziert mit tuberkulöser Hirnhaut, wurde am 24. IV. 07 (79 Tage nach der Infektion), nachdem es 80 g an Gewicht verloren hatte, durch Verblutung getötet. Die Sektion ergab generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose. Die auf das Sechsfache vergrösserte, umfangreiche nekrotische Partien und miliare Knötchen aufweisende Milz, die über erbsengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die von zahlreichen Knötchen durchsetzte Lunge und die

bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. 3½ Monate altes, 83 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 57 führt.

Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rind. 57: Am 24. IV. 07, unmittelbar nach Tötung von M. 960, wurde zunächst die Milz nach vorheriger Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerin-Bouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchstier von der rechten Bauchseite aus intraperitoneal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) diente eine ebenfalls mit 15 ccm Bouillon hergestellte Emulsion, zu der die halbe Lunge, die Bronchial- und Portaldrüse verwendet wurde.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: An der anfangs reaktionslosen Impfstelle am Halse entwickelte sich allmählich eine etwas über handtellergrosse, flache, anfangs derbe, später fluktuierende Anschwellung, die sich gegen Ende der Beobachtungszeit wieder etwas verkleinerte, im übrigen aber unverändert blieb. Impfstelle am Bauche ohne erkennbare Veränderungen. Allgemeinbefinden und Futteraufnahme dauernd normal; Gewichtszunahme entsprechend der Fütterung. Die Körpertemperatur, welche sich in den ersten 14 Tagen nach der Impfung dauernd unter 39,0° C gehalten hatte, hielt sich vom 10. Mai ab dauernd über 39,0° C, ohne im allgemeinen 39,6° C zu überschreiten. Nur in der Zeit vom 1. bis 14. August wurde eine kleine weitere Erhebung der Temperaturkurve (mit abendlichen Temperaturen bis zu 39,9° C) beobachtet. Zwei Tuberkulinprüfungen (am 20. VII. und 31. VIII. 07 je 0,5 ccm) fielen positiv aus. Am 5. IX. 07 (4½ Monate nach der Infektion) wurde Rd. 57 getötet und im Veterinärinstitut seziert. Gewicht 126,4 kg.

Sektionsergebnis: Abgekapselter tuberkulöser Abszess am Halse (Impfstelle), chronische Bauchfelltuberkulose (Perlsucht).

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle ist es somit gelungen, durch gleichzeitige subkutane und intraperitoneale Einverleibung von mit Bouillon verriebenen tuberkulösen Organteilen (Milz intraperitoneal, halbe Lunge, Bronchial- und Portaldrüse subkutan) eines Meerschweinchens, welches mit einem Stück Hirnhaut eines an Miliartuberkulose verstorbenen Kindes infiziert war, bei einem auf Tuberkulin nicht reagierenden, ca. 3½ Monate alten, gesunden Rinde einen abgekapselten tuberkulösen Abszess an der Impfstelle am Halse und eine chronische Bauchfelltuberkulose (Perlsucht) zu erzeugen.

Die erfolgreiche tuberkulöse Infektion gab sich klinisch nur durch die positive Tuberkulinreaktion zu erkennen. Eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes war, abgesehen von der etwa 14 Tage nach der Impfung einsetzenden und bis zuletzt anhaltenden, an sich zwar unerheblichen Erhöhung der Körpertemperatur, während der $4^1/_2$ monatigen Beobachtungszeit nicht festzustellen. Von Interesse ist es weiterhin, dass trotz der anatomisch nachweisbaren Abkapselung des tuberkulösen Abszesses an der Impfstelle am Halse und trotz Fehlens makroskopischer tuberkulöser Veränderungen in der zugehörigen Lymphdrüse durch den Tierversuch virulente Tuberkelbazillen in der letzteren $4^1/_2$ Monate nach der Infektion noch nachzuweisen waren.

Weitere Versuche zur Prüfung der Virulenz des von Rd. 57 gewonnenen tuberkulösen Materials.

Infektionsmaterial: Bauchfell mit Perlknoten von Rd. 57, übertragen auf zwei Meerschweinchen (M. 33 und 34). M. 33 stirbt 51 Tage nach der Infektion an generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose. M. 34 wird 128 Tage nach der Infektion durch Verblutung getötet und ebenfalls mit generalisierter, von der Impfstelle ausgehender Tuberkulose behaftet gefunden. Die auf das Fünffache vergrösserte, von zahlreichen miliaren Knötchen durchsetzte Milz, die bohnengrosse, zentral verkäste Portaldrüse, die von zahlreichen miliaren Knötchen durchsetzte Lunge und die bohnengrosse, zentral verkäste Bronchialdrüse von M. 34 dienen als Infektionsmaterial für das Rind.

Versuchstier: ca. 2 Monate altes, 64 kg schweres, weibliches Rind, welches auf Tuberkulin (0,5 ccm) nicht reagiert und die Bezeichnung Rd. 61 führt.

Intraperitoneale und subkutane Infektion von Rd. 61: Am 11. I. 08, unmittelbar nach Tötung von M. 34, wurde zunächst die Milz nach vorheriger Zerkleinerung mit der Schere mit 15 ccm Glyzerin-Bouillon sorgfältig verrieben und dem Versuchstiere von der rechten Bauchseite intraperitoneal eingespritzt. Zur subkutanen Infektion (Mitte der linken Halsseite) diente eine ebenfalls mit 15 ccm Bouillon hergestellte Emulsion, zu der die halbe Lunge, die Bronchial- und die Portaldrüse verwendet wurde.

Verhalten des Versuchsrindes nach der Infektion: Das Verhalten des Versuchsrindes bot zunächst nichts Besonderes dar. Allmählich entwickelte sich an der linken Halsseite eine fünfmarkstück-

grosse, flache, derbe Anschwellung. Am 20. I. stieg die Körpertemperatur, welche sich bis dahin stets unter 39,5° C gehalten hatte, erstmalig auf 39,7° C. Gleichzeitig liess der Appetit merklich nach und es trat Husten auf. Auch zeigte sich das Tier von diesem Zeitpunkt ab auffallend schreckhaft. Am 25. I. stieg die Körpertemperatur auf 40,1° C und erreichte am 3. II. nach vorübergehendem Absinken den Höchststand von 41,0° C. Zugleich verschlimmerte sich der Husten, und es trat völliger Appetitmangel ein. Das Körpergewicht, welches sich während der ersten zehn Tage nach der Injektion noch um 7 kg gehoben hatte, ging ständig zurück. Die Anschwellung an der Impfstelle am Halse veränderte sich zwar nicht weiter, aber es trat bereits 14 Tage nach der Infektion eine deutliche derbe Anschwellung der linksseitigen Buglymphdrüse hinzu. Auch an der Impfstelle am Bauch wurde in der Tiefe eine derbe Infiltration fühlbar. Unter Zunahme der Atemnot und Herzschwäche verendete das Versuchstier am 10. II. 08 (30 Tage nach der Infektion); Körpergewicht: 60 kg.

Sektionsergebnis: Umschriebene tuberkulöse Infiltration beider Impfstellen (an der linken Halsseite und an der rechten Bauchwand), tuberkulöse Hyperplasie der linksseitigen mittleren und unteren Halslymphdrüsen sowie der linken Buglymphdrüse; ausgedehnte Bauchfell- und beginnende Brustfelltuberkulose; akute Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz und Nieren; tuberkulöse Meningitis; lobäre Pneumonie; parenchymatöse Degeneration der Leber, der Nieren und des Hersmuskels.

Zusammenfassung: In dem vorstehenden Versuche ist es somit gelungen, durch subkutane und intraperitoneale Einverleibung der mit Bouillon verriebenen Organteile (Milz intraperitoneal, halbe Lunge, portale und bronchiale Lymphdrüse subkutan) eines mit künstlich erzeugten Perlknoten von Rd. 57 infizierten Meerschweinchens bei einem gesunden, auf Tuberkulin nicht reagierenden, zwei Monate alten Rinde eine 30 Tage nach der Infektion endigende akute Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz und Nieren, sowie eine disseminierte Bauch- und Brustfelltuberkulose zu erzeugen.

Die erfolgreiche Infektion gab sich klinisch durch eine neun Tage nach der Injektion akut einsetzende und in 21 Tagen unter zunehmender Atemnot und Herzschwäche zu Tode führende, schwere fieberhafte Allgemeinerkrankung zu erkennen.

Kulturversuch: Reinkulturen wurden aus der Portaldrüse von M. 960 (Ausgangsmaterial) gezüchtet. In den Kulturen überwogen die zarten, schlanken, gebogenen Stäbchen. Wachstum auf

künstlichen Nährböden mässig kräftig. Der Kaninchenversuch musste infolge unbeabsichtigter Erhitzung der Kultur (Brütschrankdefekt) unterbleiben. Das Ergebnis der vorstehend mitgeteilten Rinderversuche würde für Typus bovinus sprechen, doch steht hiermit der an der Reinkultur erhobene Befund sowie der negative Ausfall der mit dem Perlsuchtmaterial von Rd. 61 ausgeführten Kaninchenversuche nicht im Einklange. Wir halten uns daher auch in diesem Falle für berechtigt, von einer Übergangsform bezw. von einem atypischen Stamm (Rabinowitsch) zu sprechen. Die Züchtung von Reinkulturen aus Rd. 61 misslang.

Was lehren nun diese Versuche?

Wie schon erwähnt, entstammt das Versuchsmaterial acht Fällen von menschlicher Tuberkulose mit tödlichem Ausgange, von denen drei dem Kindesalter (1/2—4 3/4 Jahre) und fünf dem späteren Lebensalter (17—50 Jahre) angehören. In allen Fällen wurde das Material zunächst durch subkutane Einimpfung auf Meerschweinchen übertragen.

Hierzu wurde verwendet im:

Fall IX ein Stück Milz von einem an akuter Miliartuberkulose gestorbenen 2 1/2 jähr. Kinde,

Fall X ein Stück Lunge von einem an allgemeiner Tuberkulose gestorbenen 1/2 jährigen Kinde,

Fall XI ein Stück Lunge von einem an Phthise gestorbenen 17 jähr. Manne,

Fall XII ein Stück Hirnhaut von einem an Phthise gestorbenen 50 jähr. Manne,

Fall XIII ein Stück Milz von einem an Miliartuberkulose gestorbenen 31 jähr. Manne,

Fall XIV ein Stück Lunge von einem an Phthise gestorbenen 45 jähr. Manne,

Fall XV ein Stück Lunge von einem an Phthise gestorbenen 39 jähr. Manne,

Fall XVI ein Stück Hirnhaut von einem an Miliartuberkulose gestorbenen 4 3/4 jähr. Kinde.

Die Organe der offensichtig erkrankten, durch Verblutung getöteten Meerschweinchen dienten zur Infektion von 10 Rindern im Alter von 1—5 Monaten[1]) und 2 Ziegen im Alter

[1]) 2 Rinder standen im Alter von 1 Monat, 1 Rind im Alter von 2 Monate, 3 Rinder im Alter von 3 1/2 Monate, 3 Rinder im Alter von 4 Monate, 1 Rind im Alter von 5 Monate.

von 2 und $2^1/_2$ Jahren. In 4 Fällen wurde das tuberkulöse Material nach sorgfältiger Zerkleinerung und Verreibung mit Bouillon nur subkutan infiziert, und zwar:

Milz und Portaldrüse bei Ziege I (Fall XI a),
Milz bei Ziege III (Fall XI c),
Milz und Portaldrüse bei Rd. 58 (Fall XIV),
Milz und Portaldrüse bei Rd. 56 (Fall XV).

In acht Fällen wurde das tuberkulöse Material gleichzeitig intraperitoneal und subkutan verimpft und zwar:

Milz und Portaldrüse intraperitoneal, Kniefaltenlymphdrüsen subkutan links, Bronchialdrüse subkutan rechts bei Rd. 44 (Fall IX); Milz intraperitoneal, halbe Lunge, Bronchial- und Portaldrüse subkutan bei Rd. 48 (Fall X), Rd. 50 (Fall XI), Rd. 49 (Fall XII), Rd. 55 (Fall XIII), Rd. 57 und 61 (Fall XVI); Milz intraperitoneal, Kniefaltendrüsen, Bronchial- und Portaldrüsen subkutan bei Rd. 54 (Fall XI d).

Bei dieser Art der Übertragung erwies sich das verwendete tuberkulöse Material von vornherein stark virulent für Rinder in zwei Fällen:

Fall X: Im Anschluss an die subkutane und intraperitoneale Verimpfung des Materials entwickelte sich ein schweres, fieberhaftes Allgemeinleiden; Tod des Versuchsrindes 42 Tage nach der Infektion an akuter Miliartuberkulose.

Fall XII: Im Anschluss an die subkutane und intraperitoneale Verimpfung des Materials entwickelte sich ein schweres fieberhaftes Allgemeinleiden; Tod des Versuchsrindes 34 Tage nach der Infektion an akuter Miliartuberkulose.

Das verwendete Material erwies sich zunächst mittelgradig virulent für Rinder und erst bei Weiterimpfung des von diesen Tieren gewonnenen Materials (Perlknoten) stark virulent für Rinder in zwei Fällen:

Fall XI: Im Anschluss an die subkutane Iufektion entwickelte sich ein tuberkulöser Abszess an der Impfstelle am Halse, welcher nach 6 Monaten völlig abgeheilt war und nur vorübergehend das Allgemeinbefinden störte.

Im Anschluss an die intraperitoneale Infektion entwickelte sich eine ausgebreitete Bauchfell- und beginnende Brustfelltuberkulose (Perlsucht). Bei Weiterimpfung des von diesem Versuchsrinde stammenden Materials (Perlknoten) auf Meerschweinchen und Übertraguug auf ein neues Rind entwickelte sich bei diesem ein schweres Allgemeinleiden; Tod des Versuchsrindes 83 Tage nach der Infektion an disseminierter Lungen- und Bauchfelltuberkulose.

Fall XVI: Im Anschluss an die subkutane Infektion entwickelte sich ein abgekapselter tuberkulöser Abszess an der Impfstelle, der das Allgemeinbefinden des Versuchsrindes nur unerheblich beeinflusste, und im Anschluss an die intraperitoneale Infektion eine ausgebreitete Bauchfelltuberkulose (Perlsucht). Bei Weiterimpfung des von diesem Versuchsrinde stammenden Materials (Perlknoten) auf Meerschweinchen und Übertragung auf ein neues Rind entwickelte sich bei diesem ein schweres fieberhaftes Allgemeinleiden; Tod des Versuchsrindes 30 Tage nach der Infektion an akuter Miliartuberkulose.

Das verwendete Material erwies sich geringgradig virulent für Rinder in zwei Fällen:

Fall XIII: Im Anschluss an die subkutane Infektion entwickelte sich eine tuberkulöse Infiltration an der Impfstelle, die jedoch nach einigen Wochen völlig wieder verschwand, und im Anschluss an die intraperitoneale Infektion eine chronische Bauchfell- und beginnende Brustfelltuberkulose, die jedoch das Allgemeinbefinden des Versuchsrindes nur unerheblich beeinflusste. Bei Weiterimpfung auf Meerschweinchen erwies sich das von diesem Rinde stammende Material (Perlknoten) avirulent.

Fall XIV: Im Anschluss an die subkutane Infektion entwickelte sich eine umschriebene tuberkulöse Infiltration an der Impfstelle ohne Mitbeteiligung der zugehörigen Lymphdrüsen, die das Allgemeinbefinden nur unerheblich beeinflusste.

Das verwendete Material erwies sich avirulent für Rinder in zwei Fällen:

Fall IX: Im Anschluss an die subkutane und intraperitoneale Infektion entwickelte sich anfänglich eine flache handtellergrosse tuberkulöse Infiltration an den Impfstellen am Halse, von der bei der $9^1/_2$ Monate nach der Infektion ausgeführten Sektion nichts mehr wahrzunehmen war. Eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes wurde niemals beobachtet.

Fall XV: Im Anschluss an die subkutane Infektion ist es weder zu einer vorübergehenden tuberkulösen Infiltration an der Impfstelle noch zu einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes gekommen.

Es bestätigen somit auch die vorstehend mitgeteilten Versuche, die schon bei den früheren Versuchen ermittelte Tatsache, dass eine strenge Scheidung der beim Menschen vorkommenden Tuberkulosefälle in rindervirulente und nicht rindervirulente Fälle auf Schwierigkeiten stösst, indem zwischen den beiden Extremen der hochgradigen Rindervirulenz (Tod des Versuchstieres an allgemeiner Miliartuberkulose) auf der

einen und der völligen Avirulenz (Fehlen jeglicher Reaktionserscheinungen an der Impfstelle) Übergänge zu konstatieren sind. Der allmähliche Übergang zwischen den einzelnen Stufen wird besonders deutlich durch die beiden Fälle XI und XVI illustriert, in denen sich das verwendete Material (Kaverneninhalt eines an Lungenphthise gestorbenen 17jährigen Mannes und Hirnhaut eines an Miliartuberkulose gestorbenen Kindes) zunächst mittelgradig virulent und erst bei Weiterimpfung auf neue Versuchstiere hochgradig virulent für Rinder erwies.

Dass die von uns wiederholt angewendete Methode der kombinierten subkutanen und intraperitonealen Infektion allein nicht für die Versuchsergebnisse verantwortlich zu machen ist, dürfte vor allem Fall IX lehren, bei dem selbst eine dreifache Infektion (Milz und Portaldrüse intraperitoneal, Kniefaltendrüse subkutan rechts, Bronchialdrüse subkutan links) negativ verlaufen ist. Auch im Falle XIII hat dieselbe Methode der gleichzeitigen subkutanen und intraperitonealen Infektion, welche in den Fällen X und XII eine tödliche Infektion verursachte, nur geringgradig lokale Veränderungen an der Impfstelle bewirkt.

Es ist daher nicht zutreffend, dass, wie Weber in einer Besprechung unserer Übertragungsversuche (Deutsche Medizinische Wochenschrift 1907, Nr. 10) bemerkt, es bei Anwendung einer solchen Impfmethode (kombinierte subkutane und intraperitoneale Infektion) gelänge, „mit jedem tuberkulösen Materiale bei Kälbern Veränderungen hervorzurufen, die unter Umständen eine gelungene Infektion vortäuschen können“. Ich bemerke hierzu noch ausdrücklich, dass es sich bei unseren Todesfällen, wie aus dem Befunde zu ersehen ist, stets um echte Infektionen und nicht um Intoxikationen gehandelt hat, und dass die bei den Impfkälbern als Todesursache ermittelte akute Miliartuberkulose sich makroskopisch und mikroskopisch in keiner Weise von der bei unseren Immunisierungsversuchen oft untersuchten, durch Rindertuberkelbazillen erzeugten akuten Miliartuberkulose der Versuchsrinder unterschied.

Der unmittelbare Alass zur häufigenren Anwendung der kombinierten subkutanen und intraperitonealen Infektion war die in einem konkreten Falle (Fall VI der früheren Zusammenstellung) von uns gemachte Erfahrung, dass tuberkulöses Material vom Menschen, welches bei subkutaner Verimpfung auf Rinder nur eine auf die Impfstelle und die benachbarten Lymphdrüsen beschränkte lokale Tuberkulose hervorruft, bei intraperitonealer Verimpfung unter Umständen am Bauchfell der Versuchsrinder Veränderungen erzeugt, welche sich bei der subkutanen Weiterimpfung auf Rinder für diese

hochgradig virulent erweisen. Die von uns geübte Methode gewährt somit den grossen Vorteil, neben den hochgradig virulenten Fällen auch solche mittelgradig virulente Fälle, deren Virulenz noch einer Steigerung fähig ist, mit Hilfe eines einzigen Versuchstieres sicher zu ermitteln.

Wir haben nun auch versucht, durch Prüfung der aus den Ursprungsmateriale gewonnenen Reinkulturen nach den von Kossel, Weber und Heuss angegebenen Gesichtspunkten ein Urteil darüber zu gewinnen, welchem der von den genannten Autoren aufgestellten Typen (Typus humanus und Typus bovinus) die aus dem Ursprungsmaterial gezüchteten Reinkulturen zuzurechnen sind.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen lässt sich dahin zusammenfassen, dass es uns nicht möglich war, die untersuchten Stämme sämtlich ohne Zwischenformen entweder dem Typus humanus oder dem Typus bovinus zuzuzählen, ebensowenig wie es uns bei Prüfung der Rindervirulenz gelungen war, das untersuchte, vom Menschen stammende Material ohne Einschaltung von Übergangsformen in solches mit und ohne Rindervirulenz zu unterscheiden, und dass es wiederum die in der Mitte zwischen den beiden Extremen (ausgesprochene Rindervirulenz und fehlende Rindervirulenz) stehenden Fälle XI und XVI sind, die auch bei der Typenbestimmung Schwierigkeiten bereiteten.

Betrachten wir zunächst die vier Fälle von Menschentuberkulose, bei denen die aus dem Ausgangsmateriale gezüchteten Reinkulturen nicht nur in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten in der Kultur, sondern auch im Kaninchenversuch eingehend geprüft wurden, so lassen sich zwei Fälle als sicher durch Bazillen des Typus bovinus verursacht bestimmen. Es sind die Fälle X und XII, welche sich in dem mit dem Ausgangsmateriale ausgeführten Rinderversuche von vornherein als stark rindervirulent erwiesen hatten. In einem Falle wurden Bazillen des Typus humanus gefunden, nämlich im Fall IX, dessen Ausgangsmaterial sich im Rinderversuch als avirulent für das Rind erwiesen hatte. In einem Falle (XI) aber wurde ein Stamm gezüchtet, dessen Bazillen morphologisch alle Übergänge von den schmalen schlanken Stäbchen des Typus humanus bis zu den kurzen dicken Stäbchen des Typus bovinus darboten und sich im Kaninchenversuch im Grossen und Ganzen wie Bazillen des Typus humanus verhielten, während sich das Ausgangsmaterial zunächst mittelgradig virulent für Rinder, bei Weiterimpfung auf ein neues Rind aber stark virulent erwiesen hatte.

Auch bei der Prüfung der aus den übrigen vier Fällen (XIII, XIV, XV, XVI) gezüchteten Reinkulturen, die leider nur in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten in der Kultur geprüft werden konnten, wurde neben drei Stämmen (gezüchtet aus den Fällen XIII, XIV, XV), die aller Wahrscheinlichkeit nach dem Typus humanus zuzurechnen sind, ebenfalls ein Stamm (gezüchtet aus Fall XVI) gefunden, dessen Einreihung dadurch Schwierigkeiten bereitete, dass nach dem morphologischen und biologischen Verhalten in der Kultur und nach dem Ausfall des mit dem Ausgangsmaterial ausgeführten Kaninchenversuch Typus humanus vermutet werden musste, während sich das Ausgangsmaterial im Rinderversuch zunächst mittelgradig virulent, bei Weiterimpfung auf ein neues Rind aber hochgradig virulent erwies.

Es ist gewiss kein blosser Zufall, dass die beiden Fälle mit atypischen Bazillenstämmen dieselben sind, in denen auch die Rindervirulenz eine gewisse Inkonstanz zeigte. Es liegt daher nahe, diese Stämme als Übergangsformen anzusprechen, welche die Kluft zwischen den beiden Extremen ((hohe Rindervirulenz (Typhus bovinus) und fehlende Rindervirulenz (Typus humanus)) überbrücken und den allmählichen Übergang der einen Bazillenform in die andere möglich erscheinen lassen.

Leider war es uns in den beiden obigen Fällen nicht möglich zu entscheiden, ob eine Änderung des Bazillentypus mit der Virulenzsteigerung tatsächlich eingetreten war. Bei den gegenwärtigen im Veterinärinstitut zur Ausführung kommenden Übertragungsversuchen soll gerade dieser Punkt besondere Beachtung finden.

Aus der Abteilung für experimentelle Therapie des Eppendorfer Krankenhauses.

Granula und Splitter.

Eine Entgegnung auf den Artikel von Sophie Fuchs-Wolfring: Die Muchschen „Granula“ und die Carl Spenglerschen „Splitter“.

Von

Hans Much.

Ich könnte gerade im Hinblick auf die neuesten Veröffentlichungen über die granuläre Form des Tuberkulosevirus die Ausführungen von Sophie Fuchs-Wolfring (die Muchschen Granula und die Carl Spenglerschen Splitter) auf sich beruhen lassen, ohne weiter auf die Frage der Priorität einzugehen. Indessen zwingen mich sowohl die Art und Weise dieser Ausführungen, als auch Gründe prinzipiell wissenschaftlicher Art in vorliegendem Fall zu einer kurzen Erwiderung.

Es wäre im Interesse der Wissenschaft ja nur mit Freude zu begrüssen, wenn C. Spengler schon vor mir auf eine Entwickelungsform des Tuberkelbazillus aufmerksam gemacht hätte, die dann durch meine Experimente bestätigt wurde. Wir hätten dann dasselbe bewiesen. Und dieser geringfügige, der Wissenschaft geleistete Dienst würde mir als solcher wesentlicher erscheinen, als die leidige Prioritätsfrage. — Dem ist nun aber in der Tat nicht so. Wären durch die „Splitter“, die uns seinerzeit interessierenden Frage gelöst worden, hätten wir uns die immerhin mühsamen Untersuchungen über die bisher nicht bekannte, oder zum mindesten nicht experimentell begründete Form des Tuberkulosevirus mit Fug und Recht sparen können. Wir haben aber gerade danach gesucht, weil keine der bisher bekannten Methoden uns zum Ziele führte.

Was nun die Ausführungen von Sophie Fuchs-Wolfring betrifft, so ist die Gegenüberstellung der Zitate gewiss ebenso — auf

den ersten Blick hin — geschickt, wie eigenartig. Nur wirft es von vorneherein kein allzugünstiges Licht auf den Gerechtigkeitssinn der Verfasserin, wenn sie nur meine zuletzt erschienene Arbeit für ihre Zitate benutzt. Auch in meinen im Jahre 1907 erschienenen Arbeiten finden sich Äusserungen derselben Art, wie die von der Verfasserin herangezogenen, unter starker Prononzierung der Jahreszahl 1908 benutzten.

Auf die einzelnen Punkte der Gegenüberstellungen kann ich hier unmöglich eingehen. So ist, um nur einiges herauszugreifen, nicht recht ersichtlich, was die unter 1 angeführten Zitate mit der Prioritätsfrage der Granula zu tun haben. Ich spreche dort — gleichsam als Einleitung zu meiner Arbeit — davon, dass man in tuberkulösen Organen von Kindern oft überhaupt keinen einzigen säurefesten Bazillus findet. Diese Tatsache ist aber schon vorher sehr vielen Forschern nicht entgangen. Im Gegenteil. Es ist häufiger darauf aufmerksam gemacht worden. Spengler spricht in seinem, dem meinen gegenübergestellten Zitate von der für „Perlsuchtbazillen" gegenüber den „Tuberkelbazillen" differentialdiagnostischen Färbemethode und kommt zu dem Schlusse, „dass jede zuverlässige Tuberkelbazillenmethode die Tuberkelbazillen gut rot, die Perlsuchtbazillen mangelhaft oder gar nicht färbt". Ganz abgesehen von der Unzulänglichkeit dieser Behauptung, auf die ich hier nicht näher einzugehen habe, hat dieser ganze Punkt mit der granulären Form doch logischerweise rein nichts zu tun.

Ebenso steht es mit Punkt 2. Auf Grund der Hypothese von der Hüllsubstanz, von deren Richtigkeit weder die Mehrzahl anderer Untersucher, noch ich selbst mich überzeugen konnte, spricht Spengler davon, dass die Ziehlfärbung unter Umständen negativ ausfällt, obgleich die Bazillen noch entwickelungsfähig sind. Der Nachweis solcher „hüllengeschädigter Perlsuchtbazillen" — und nur von Bazillen ist in dem ganzen Abschnitt Spenglers die Rede — hat wiederum mit der granulären Form rein gar nichts zu tun. Und nur um diese Form kann es sich begreiflicherweise bei dem ganzen Prioritätsstreit handeln, wie ja auch die Überschrift des Artikels der Verfasserin besagt. Denn dass man unter Umständen durch eine Färbemethode mehr Bazillen nachweisen kann, als durch eine andere Methode, ist keineswegs das Wesentliche und kann nicht als Antwort auf die Frage nach einem bisher nicht bekannten Entwickelungsstadium des Tuberkelbazillus angesehen werden, zumal wenn man, wie Spengler dies im vorliegenden Falle tut, die färberischen Unterschiede nur auf eine Hüllenschädigung zurückführt.

Nun kurz zur Frage der Splitter und Granula selbst. Ich behaupte, dass die Spenglerschen Splitter und die Gram färbbaren Granula als solche gar nichts miteinander zu tun haben, da sie nicht miteinander zu identifizierende Gebilde darstellen. Sie haben nur im weiteren Sinne etwas miteinander zu tun, insoferne sie beide Abkömmlinge des Tuberkulosevirus sind. Es erscheint mir sogar wahrscheinlich, dass die als Splitter bezeichneten Gebilde keineswegs zuerst von Spengler gesehen worden sind, Sie sind wahrscheinlich identisch mit den schon von Ehrlich in den Charité-Annalen beschriebenen Körperchen. Wenn man ferner das Spenglersche Zitat sub 3 liest, so wird man lebhaft erinnert an die leider wenig bekannten Arbeiten von Lutz und Unna und deren Schülern. Diese fanden, dass sich jeder säurefeste Tuberkelbazillus bei Anwendung bestimmter modifizierter Grammethoden als eine Kette, bestehend aus einzelnen Körnern, auflösen lässt. Wenn einer von Priorität reden will, so könnte dies von seiten Lutzens und Unnas mit grösserem Rechte geschehen, als von seiten C. Spenglers. Ich habe aber schon seinerzeit betont, dass auch deren Untersuchungen mit den meinigen nur in einem sehr losen Zusammenhange stehen, da sie granuläre Gebilde nur nachwiesen in Stäbchen, die ebensogut nach Ziehl gefärbt werden konnten, und da sie von der Einzelexistenz granulärer Formen, geschweige denn von ihrer Virulenz nichts erwähnen.

Wenn nun übrigens die Splitter mit den Granulis identisch wären, was in der Tat ja keineswegs der Fall ist, so müsste von unparteiischer Seite wohl ohne weiteres zugegeben werden, dass erst durch meine Experimente die Existenz dieser Form in exakter Weise zu einer wissenschaftlichen Tatsache geworden ist, soweit hier überhaupt von Tatsachen geredet werden kann. Jedenfalls kommt es in der Wissenschaft nicht darauf an, Behauptungen aufzustellen, sondern Beweise zu führen.

Sehr charakteristisch erscheint mir die Gegenüberstellung der Zitate sub 7. Spengler behauptet dort, dass die hüllengefärbten Perlsuchtbazillen die als Splitter bezeichneten sporoiden Körper in ihrem Innern genau in der gleichen Anordnung führen, wie die Milzbrandbazillen ihre Sporen.“ Ebenso behauptet er, „dass er für die Splitter der Perlsuchtbazillen den Sporencharakter nachgewiesen habe.“ Sollten die von Spengler hierfür erbrachten Gründe stichhaltig sein — was zu bezweifeln ist —, so hätten wir hier schon einen prinzipiellen Unterschied. Denn ich konnte mich durch meine Untersuchungen bisher in keiner Weise davon überzeugen, dass die Granula Sporencharakter haben. Im Gegenteil. Sie haben nur bio-

logische Merkmale, die gegen den Sporencharakter sprechen. Sie sind nicht die resistentere Form. Sie kommen im Tierkörper bei Lebzeiten der Tiere häufiger vor, als die Stäbchen. Sie sind durch Erhitzen auf 60° leicht abzutöten. Sie sind durch bestimmte chemische Agenzien leichter zu zerstören, als die säurefesten Stäbchen.

Aber es kommt ja hier gar nicht so sehr auf die Zurückweisung geschickt oder ungeschickt gegenübergestellter Zitate an. Die Hauptsache ist die, und die habe ich oft genug betont: Die Granula sind nicht säurefest. Die Splitter sind aber säurefest (Pikrinmethode).

Die Granula kommen ebenso wie bei typischen „Perlsuchtbazillen“, auch bei typischen „Tuberkelbazillen“ vor (cf. Wirths).

Die bei Benutzung der „Perlsuchtkaltmethode“ ohne Säure gefärbten Gebilde können auch kaum mit den Granulis identifiziert werden. Denn bei Anwendung dieser Methode sollen sie ja nur bei Perlsuchtbazillen vorkommen, während ich und andere Untersucher (Wirths, Weiss, Treuholz) nicht säurefeste, nur nach Gram färbbare isolierte Granula ebenso bei Tuberkelbazillen (im Sinne Spenglers) gefunden haben.

Spengler konstruiert auf Grund seiner Splitterbefunde einen färberisch darstellbaren Unterschied zwischen Perlsucht- und Tuberkelbazillen. Auf Grund meiner Befunde ist mit Hilfe der Granula ein solcher Unterschied nicht zu konstatieren. Rinder- und Menschentuberkelbazillen verhalten sich, was die Granulabildung anbetrifft, qualitativ gleich.

Endlich habe ich noch zu betonen, dass zwei Untersucher, die gewiss auch von S. Fuchs-Wolfring als Autoritäten anerkannt würden, und die im Spenglerschen Laboratorium die Splitter, und hier Präparate von Wirths und anderen gesehen haben, feststellten, dass beide Gebilde mikroskopisch absolut voneinander different seien, sowohl durch Form, wie durch Grösse. Ich selbst habe Präparate gesehen, die im Spenglerschen Laboratorium angefertigt waren und nur typische Splitter enthalten sollten. Die von mir dargestellten feinen Granula zeigten keine Spur von Ähnlichkeit mit diesen groben splitterartigen Gebilden, die wie durch Einwirkung mechanischer (oder chemischer) Kräfte entstanden zu sein scheinen.

Es wäre vielleicht besser gewesen, wenn man sich mit dem von v. Behring und mir Gesagten nicht begnügen wollte, meine Experimente erst einmal nachzuprüfen, resp. neue anzustellen und dann nach beiden Färbemethoden vergleichende Untersuchungen zu machen, ehe durch die Einführung einer neuen, bisher in wissenschaftlichen Abhandlungen erfreulicherweise noch nicht gebräuchlichen Methode,

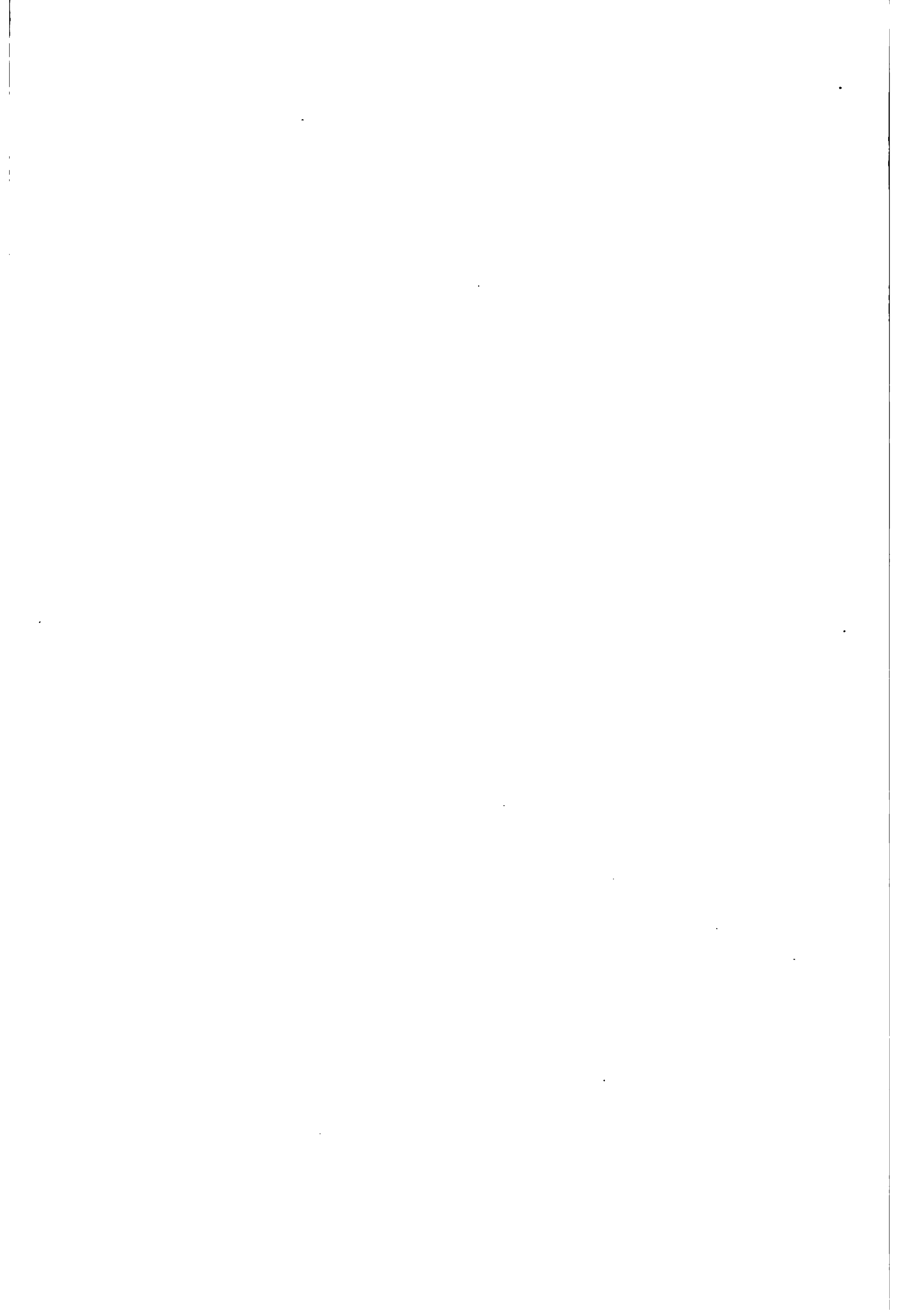
nämlich durch Gegenüberstellung zusammenhangloser Zitate die strikte Behauptung aufgestellt wurde, Splitter und Granula seien dasselbe. Ein Assistent von hier wird sich solcher Aufgabe unterziehen, obwohl die ganze Angelegenheit für uns erledigt ist.

Wie prinzipiell Spenglers und meine Untersuchungen übereinstimmen, beleuchtet sehr gut die von S. Fuchs-Wolfring angeführte Tatsache, dass Spengler durch seine Untersuchungen eine „Bestätigung“ und einen „Beweis“ der Kochschen Ansicht erbracht habe. Dagegen erblicke ich in meinen Arbeiten, wenn auch keinen „Beweis“ — so kühn bin ich nicht —, so doch auf jeden Fall eine „Bestätigung“ der konträren v. Behringschen Ansicht von der Artgleichheit der Tuberkelbazillen.

Doch es kommt mir nicht darauf an, mit Sophie Fuchs-Wolfring zu debattieren.

v. Behring hatte also nach alledem recht, wenn er in seiner Veröffentlichung sagte: „Die Existenz einer granulären Form des Tuberkulosevirus ist in meinem Institut zuerst nachgewiesen worden etc.“ Er hatte somit auch recht, wenn er weiterhin sagte: „Es sollte hier nur die Rede sein von der veränderten Sachlage, welche die phthisiogenetischen Forschungen erfahren müssen, durch den Nachweis einer bisher unbekannt gebliebenen Modifikation des Tuberkulosevirus, welche zur Lungenschwindsuchtentstehung sehr intime Beziehungen hat.“ Wenn deshalb „das von v. Behring und mir aufgestellte „pium desiderium für die Zukunft“ schon seit Jahren in Davos in ungeahnter Weise seiner Erfüllung entgegengereift ist, wie S. Fuchs-Wolfring es versichert, so ist das ja nur mit Freude zu begrüssen und diesbezüglichen Publikationen mit Spannung entgegenzusehen. Die bisherigen sind mir bekannt.

Was den Schlussatz betrifft, so möchte ich der Verfasserin den guten Rat geben, sich zuerst einmal in der einschlägigen Literatur gründlich umzusehen, ehe sie eine so gewagte Behauptung mit apodiktischer Sicherheit aufstellt. Ich empfehle ihr zu dem Zwecke ganz besonders das Studium der Veröffentlichungen v. Behrings. Ferner diesbezügliche Arbeiten von Römer, Dammann, Lydia Rabinowitsch.



Aus der Abteilung für experimentelle Therapie des Eppendorfer Krankenhauses. Vorstand: Dr. H. Much.

Die Muchschen „Granula“ und die Carl Spenglerschen „Splitter“.

Von

Dr. Moritz Wirths.

Unter obigem Titel hat Sophie Fuchs-Wolfring (1) im vorigen Heft dieser Beiträge den Nachweis erbracht zu haben geglaubt, dass die Muchschen „Granula“ und die Carl Spenglerschen „Splitter“ miteinander identisch seien, und sich daraufhin auch berufen gefühlt, die Priorität dieser Entdeckung nicht Much, sondern C. Spengler zuzusprechen.

Als Unterlage für ihren Urteilsspruch bringt Sophie Fuchs-Wolfring aber nicht, wie man erwarten sollte, eigene vergleichende Untersuchungen, sondern „um dem Leser die Möglichkeit zu geben, ohne lange herumsuchen zu müssen, die Frage selbst zu beantworten“ lediglich ganz aus dem Zusammenhang gerissene Zitate aus den Much und Spenglerschen Arbeiten, die sie in einer anerkennenswert geschickten und wirklich ganz neuen Art und Weise nebeneinander stellt. Die Priorität dieser Art wissenschaftlicher Beweisführung kann und wird ihr wohl niemand jemals streitig machen.

So bestechend auch die Fuchs-Wolfringschen Ausführungen, besonders für den in der betreffenden Literatur Unbewanderten, anfangs zu sein scheinen, können sie doch die vorliegende Frage nicht endgültig entscheiden, um so mehr, als sie in mehr als einem Punkte unvollkommen und nicht ganz einwandsfrei sind.

Es handelt sich kurz zusammengefasst darum: Im Juliheft 1907 dieser Beiträge beschrieb Much eine eigenartige granuläre Form des Tuberkulosevirus. Er fand in Fällen sicherer Tuberkulose, in denen weder mit Ziehl noch mit den sonstigen üblichen Methoden Tuberkel-

bazillen nachgewiesen werden konnten, verschieden grosse Körnchen, teils diffus zerstreut oder im Haufen zusammenliegend, teils zu einer feinen Stäbchenform angeordnet; diese Körnchen waren nur nach Gram, nicht aber mit den übrigen Farbmethoden darstellbar. Die Natur und die Virulenz dieser Körnchen stellte Much auf die verschiedenste Weise experimentell fest, indem er einmal nach Ziehl färbbare, also säurefeste Bazillen in die nur nach Gram färbbare Körnchenform, dann diese wieder in die säurefeste Stäbchenform überführte. Hierbei fand er gleichzeitig Übergänge von der nur nach Gram färbbaren Granulaform zu der feinen, auch nur nach Gram färbbaren Stäbchenform und weiter zu den auch nach Ziehl färbbaren Stäbchen und Körnchen. Much benutzte für seine Versuche fast ausschliesslich rindvirulente Tuberkelbazillenstämme; in einer kürzlich erschienenen Arbeit wies ich bei ähnlichen Versuchen mit vom Menschen herrührenden Stämmen für diese das gleiche Verhalten nach und fasste die Ergebnisse der Muchschen und meiner Versuche dahin zusammen, dass die Muchsche granuläre Form des Tuberkulosevirus eine Entwickelungsform des Kochschen Tuberkelbazillus, sowohl des sogenannten Typus humanus wie Typus bovinus sei.

Die Spenglerschen Splitter werden von Carl Spengler zuerst 1902 in einer Entgegnung an von Niessen erwähnt; von Niessen hatte unter dem Namen „Cocculi" oder „Knospen" **ziemlich säurefeste** von Tuberkelbazillen abstammende Gebilde beschrieben. Mit diesen von Niessenschen „Knospen" erklärte Spengler später seine ihm längst bekannten, aber noch nicht veröffentlichten Splitter für identisch, die er als körnige Degenerationsprodukte oder als Involutionsformen bezeichnete. Wären also diese Splitter, auf die Sophie Fuchs-Wolfring in Punkt 3 unter Nennung des Jahres 1902 ausdrücklich Bezug nimmt, und die Muchschen Granula wirklich dasselbe, so würde die Priorität noch immer nicht C. Spengler, sondern von Niessen zukommen, was Sophie Fuchs-Wolfring wohl versehentlich entgangen ist. (In Wirklichkeit sind aber die Spenglerschen Splitter schon früher von Koch gesehen worden.)

Die Splitter — Spengler charakterisiert sie in einer späteren Arbeit als meist venös bis schwärzlich gefärbte, aus dem Kettenverband herausgetretene, isolierte oder in Gruppen zusammenliegende Tuberkelbazillenkörner, die im Kettenverband, die Stäbchennatur des Tuberkelbazillus noch markierend, ihm lange bekannt und als Involutionsformen bezeichnet worden seien — konnte Spengler in seinen ersten Arbeiten experimentell sowohl aus Tuberkelbazillen hervorgehen lassen als auch durch verschiedene Anreicherungsverfahren in Tuberkelbazillen überführen. Leider gibt Spengler nicht die Färbemethode der Splitter

an — es ist nur mehrmals indirekt von „Ziehl“-Färbung die Rede, aber er bezeichnet sie ausdrücklich als **noch säurefest** und spricht ihnen jegliche Sporenqualitäten ab. Auch 1905 hat Spengler in seiner Arbeit „Über Splittersputa Tuberkulöser“ seine Ansicht über Säurefestigkeit und Sporennatur der Splitter nicht geändert; er erklärt hier aber, dass „die Splitterbildung bei der Perlsucht die Regel sei, nicht aber bei den menschlichen Tuberkelbazillen, obgleich gerade bei diesen die Körnung des Stäbchens, gewissermassen die Vorstufe der Körner-isolierung, der Splitterbildung, ganz charakteristisch sei und bei der Perlsucht nicht. Das Perlsuchtstäbchen sei entweder ein Vollstäbchen — bei gutem Nährboden — oder man sähe sozusagen nur Splitter — auf ungünstigem Nährboden.“

Erst 1906 berichtet Spengler bei Beschreibung seiner „Pikrinmethode“ (auf die Hüllentheorie usw. braucht als nicht streng zur Sache gehörig nicht eingegangen zu werden), dass durch diese sowohl Bazillen wie Splitter noch färbbar seien, wenn jede andere Methode versage, also die Säurefestigkeit geschwunden sei. Gleichzeitig erklärt er die Splitter bei seinem Typus humanus für sporoide Körper, beim Typus humano-bovinus für echte Sporen und benutzt diese Differenz als einen weiteren Beweis für die Artverschiedenheit der beiden Typen.

Es muss wohl ohne weiteres zugegeben werden, dass nach dieser letzten Mitteilung Spenglers — aber auch dieser allein; die Logik, mit der Sophie Fuchs-Wolfring die früheren Arbeiten Spenglers heranzieht, ist mir unverständlich — gewisse Tatsachen für eine Identität der nicht mehr nach Ziehl, sondern nur noch mit der Pikrinmethode färbbaren Splitter und der nur nach Gram färbbaren Muchschen Granula sprechen; andererseits sind aber gerade in Hauptpunkten so erhebliche Widersprüche vorhanden —

1. das verschiedene Verhalten der beiden Bazillentypen bei Spengler, während Much und ich keinen Unterschied finden konnten,

2. die Sporennatur der Splitter beim Typus humano-bovinus Spenglers, während die Muchschen Granula weder beim vom Menschen- noch vom Rinde stammenden Bazillus irgendwelche für Sporen typische Eigenschaften aufweisen, sondern im Gegenteil alles gegen Sporen spricht —, dass meines Erachtens nur eine vergleichende Prüfung beider Methoden die strittige Frage entscheiden kann. Über die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen will ich hier kurz berichten.

Zur Untersuchung benutzte ich zunächst zwei mir zur Verfügung gestellte Präparate nach Deycke und Much. Es handelte sich dabei

um Präparate, wo Tuberkelbazillen menschlicher Herkunft nach einer von beiden ausgearbeiteten Methode mit Lezithin in bestimmter Weise behandelt werden. Deycke und Much nennen die so erhaltenen Lösungen, die sie zur Injektion bei tuberkulösen Menschen verwenden, Tb.-L. In dem Tb.-L., das therapeutisch verwandt wird, sind keine lebenden Bakterien mehr enthalten, und alle Tuberkelbazillen werden vollkommen aufgelöst, zuerst die säurefeste Substanz, dann die Granula. Die mir zur Verfügung gestellten Präparate entsprachen noch nicht dem fertigen Tb.-L., sondern einer Vorstufe von diesem. In dem einen waren die Tuberkelbazillen erst kurze Zeit der Lezithinbehandlung unterzogen worden, das andere war schon einige Zeit älter. (Näheres über Tb.-L. siehe Deycke und Much: Über endobazilläre Eiweisskörper, Mediz. Klinik 08. Nr. 40.)

I. Tb.-L. Präparat A.

a) Nach Ziehl: Noch ziemlich reichlich Stäbchen, sowohl von gewöhnlicher schlanker wie auch von auffallend grosser keulenartiger Form; ausserdem in geringer Menge Körnerreihen, in ganz kleiner Anzahl auch in Häufchen und isoliert liegende Körnchen.

b) Nach Pikrinmethode: Mehr solide Stäbchen wie im Ziehlpräparat, granulierte Formen bedeutend vermehrt. Auch die Zahl der isolierten und in Haufen zusammenliegenden Körner vermehrt.

c) Nach Gram[1]: Ganz anderes Bild wie bei a und b. Nur wenig solide Stäbchen, fast nur aus 2—6 feinen Körnchen bestehende Körnerreihen, die man noch öfters von einer glänzenden Hülle umgeben sieht. Besonders auffallend ist die grosse Zahl isolierter und in kleinen Gruppen zusammenliegender Körner. Im ganzen bedeutend mehr gefärbt wie bei a und b.

II. Tb.-L. Präparat B.

a) Nach Ziehl: Keine Stäbchen und keine Körnchen.

b) Nach Pikrinmethode: Keine Stäbchen, keine Körner.

c) Nach Gram: In jedem Gesichtsfelde schönste Körnerreihen, sowie zu zweit und dritt in Reihenform und isoliert haufenweise zusammenliegende Körnchen. Anzahl jedoch bedeutend geringer wie im Tb.-L. A.

III. Verglich ich Präparate einer Emulsion von abgetöteten Tuberkelbazillen, wie sie hier zur Opsoninbestimmung benutzt werden, nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur.

---

[1]) Bezüglich der Technik muss ich nochmals auf die von mir (Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 32) angegebenen Schwierigkeiten hinweisen, die zu erwähnen Much in seinen Arbeiten leider unterlassen hat. Diese etwas modifizierte Gramfärbung gelingt erst nach längerer Übung, und auch dann durchaus nicht immer.

a) Nach Ziehl: Reichliche Mengen aller Formen von Tuberkelbazillen. Auch vereinzelte granulierte Stäbchenreihen und isolierte Körner.

b) Nach Pikrinmethode: Stäbchenformen gegenüber dem Ziehlpräparat stark vermehrt, die granulierten Stäbchen und die Körner aber nur in geringem Grade.

c) Nach Gram: Wiederum fast nur granulierte Stäbchenreihen; ausserdem eine grosse Menge isolierter und in Häufchen zusammenliegender Granula, bedeutend mehr wie bei a und b.

IV. Wiederholte ich einen von mir bereits früher beschriebenen Meerschweinchenversuch. Ich injizierte zwei Meerschweinchen intraperitoneal je 2 ccm Tuberkelbazillenaufschwemmung, und zwar dem einen vom sogenannten Typus humanus, dem anderen vom Typus bovinus. Nach 10 Tagen Abnahme von Peritonealexsudat: zellreiches Exsudat, zumeist grosse einkernige Zellen, wenig Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten. Befund bei beiden Tieren völlig gleich.

a) Nach Ziehl: In den grossen einkernigen Zellen und Makrophagen reichlich Stäbchen, meist solide, nur in geringer Menge gekörnt, auch kleine Körnerhaufen.

b) Nach Pikrinmethode: Kein nennenswerter Unterschied gegenüber dem Ziehlpräparat; doch ist die Zahl der isolierten Körnchenhaufen etwas vermehrt.

c) Nach Gram: In fast allen grossen einkernigen Zellen und Makrophagen grosse Menge Körner; diese liegen sowohl in typischer Reihenform wie auch in grösseren und kleineren Haufen zusammen, manchmal auch einzeln für sich. Solide Stäbchen sind fast gar nicht vorhanden.

Diese Befunde genügen wohl, um die uns vorliegende Frage dahin zu entscheiden:

1. Mit der Pikrinmethode werden mehr Stäbchen und Körner resp. Splitter gefärbt als nach Ziehl.

2. Nach Gram werden noch Körner gefärbt, die weder nach Ziehl noch mit der Pikrinmethode darstellbar sind.

Es sind also die Muchschen Granula nicht identisch mit den C. Spenglerschen Splittern; sie sind vielmehr eine Form des Tuberkelbazillus, in gleicher Weise des sogenannten Typus humanus wie Typus bovinus, die noch nachweisbar is, wenn Ziehl- und Pikrinmethode versagen, die C. Spenglerschen Splitter stellen lediglich die anfangs erwähnten Übergänge der nur nach Gram färbbaren Körnchenform zu den nach Ziehl färbbaren Stäbchen und Körnchen dar. Quod erat demonstrandum!

Auch der Grund dieser Differenz ist leicht verständlich:

Während im Ziehl- und im Pikrinpräparat eine Menge solider Stäbchen gefärbt erscheinen, sind diese im Grampräparat nur in ganz geringer Zahl vorhanden, vielmehr grösstenteils als Körnerreihen sichtbar; wir haben hier die seinerzeit von Lutz und Unna beschriebene Erscheinung, dass jeder nach Ziehl als solides Stäbchen darstellbarer Bazillus durch modifizierte Grammethoden sich in eine Körnerreihe zerlegen lässt. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass nach Ziehl und nach der Pikrinmethode eine andere Substanz gefärbt wird als nach Gram. Auf den Unterschied beider Substanzen hat bereits Much in seiner ersten Arbeit hingewiesen; auf Grund meiner Untersuchungen muss ich jetzt annehmen, dass nach Ziehl und mit der Pikrinmethode die Fettsäuresubstanz, nach Gram die Eiweissubstanz des Bazillus gefärbt wird. Es würde dieses auch mit der Ansicht Deyckes übereinstimmen, der die nur nach Gram färbbare granuläre Form für die ursprüngliche, dem übrigen anderen bazillären Eiweiss entsprechende Grundsubstanz des Tuberkelbazillus erklärt, während er die Fettsäuresubstanz als ein Schutzmittel ansieht, mit dem sich der Mikroorganismus im Kampf um das Dasein umgibt.

Die so nach Ziehl und auch mit der Pikrinmethode färbbare Substanz geht unter gewissen Umständen verloren, wobei sich der Bazillus in Körnchen auflöst; zuerst versagt die stärker angreifende Ziehlfärbung; es ist aber jetzt noch so viel Fettsäuresubstanz vorhanden, dass die Pikrinmethode noch färbt. Ist aber die Fettsäuresubstanz ganz geschwunden, so färbt weder Ziehl noch Pikrinmethode; denn es ist die nur nach Gram darstellbare Eiweisssubstanz des Tuberkelbazillus übrig geblieben.

Wenn nun zum Schluss Sophie Fuchs-Wolfring annimmt, dass die Spenglerschen Untersuchungen für eine dualistische Auffassung der beiden Tuberkelbazillenarten sprechen, so geht für mich aus meinen Versuchen in Bestätigung der von Behring-Römer-Muchschen Ansicht das genaue Gegenteil hervor, als ein weiterer bescheidener Beweis für die Identität des sogenannten Typus humanus und bovinus!

Literatur.

1. Carl Spenglersche Splitter cf. Sophie Fuchs-Wolfring, Die Muchschen „Granula“ und die Carl Spenglerschen „Splitter“. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1908. Bd. X. Heft 2. Literaturangabe.
2. Muchsche Granula cf. Wirths, Über die Muchsche granuläre Form des Tuberkulosevirus. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 32. Literaturangabe.

Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkulose-immunität.

Von

Professor Dr. Paul H. Römer (Marburg)[1].

Mit Tafel VII.

Im Heft 1 des Bandes IX dieser Zeitschrift (Januar 1908) hat Wolff-Eisner (117) die spezifische Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin, die man an tuberkulösen Individuen beobachtet, mag man nun das Tuberkulin subkutan injizieren oder nach v. Pirquet kutan oder nach Wolff-Eisner konjunktival applizieren, in engen Zusammenhang gebracht mit einer gewissen Immunität gegen die tuberkulöse Infektion. Aus der Art der Tuberkulinreaktion und speziell aus dem Ablauf der Kutanreaktion und der Konjunktivalreaktion glaubt Wolff-Eisner wichtige prognostische Schlüsse ziehen zu dürfen.

Unabhängig von diesen Erfahrungen bin ich auf tierexperimentellem Wege zu Vorstellungen gekommen, die mannigfache Berührungen mit den Ideen Wolff-Eisners haben insofern, als auch ich in der spezifischen Überempfindlichkeit bei Tuberkulose ein Phänomen sehe, das zum mindesten in intimem Zusammenhang mit der Tuberkulose-Immunität steht. Die experimentelle Begründung für diese Anschauung, die daraus sich ergebenden theoretisierenden Erwägungen, sowie praktischen Schlussfolgerungen habe ich schon in einem im August 1907 in der Sociedad medica argentina zu Buenos-Aires gehaltenen Vortrag mitgeteilt. Dieselben sind in der Zeitschrift der genannten Gesellschaft nach dem Manuskript dieses Vortrags gedruckt (94). Da es mir immer bemerkenswert erscheint, wenn zwei Untersucher unabhängig voneinander zu gleichen oder ähnlichen Ergebnissen kommen, möchte ich auch an dieser Stelle meine Erfahrungen mitteilen, zumal, wie erwähnt, es ein anderer Weg ist, auf dem ich zu der Vermutung eines engeren

[1] Ausgearbeitet nach Vorträgen, gehalten im August 1907 in der Sociedad medica Argentina zu Buenes-Aires und am 19. V. 1908 im Ärztlichen Verein zu Marburg (vgl. Münch. med. Wochenschr. 1908, 27).

Zusammenhangs zwischen spezifischer Überempfindlichkeit und Tuberkulose-Immunität gekommen bin.

Diesen Mitteilungen möchte ich aber erst einen allgemeinen Exkurs über das Phänomen der sogenannten spezifischen Überempfindlichkeit voraussenden, wobei ich insbesondere Wert auf eine genaue Schilderung der historischen Entwickelung der Überempfindlichkeitslehre legen werde; sodann werde ich die Beobachtung dieses Phänomens auf verschiedenen Gebieten der Immunitätsforschung auseinandersetzen und endlich seine Bedeutung für die Immunität an der Hand der vorhandenen Literatur und eigener Erfahrungen darzulegen versuchen.

Obwohl gerade in neuerer Zeit in dieser Richtung bereits vorzügliche Zusammenstellungen (z. B. von Otto [69] und Dörr [34]) vorliegen, möchte ich doch an dieser Stelle den obigen Plan ausführen, da auch die Leser dieser Zeitschrift gewiss Interesse für ein Phänomen haben oder gewinnen dürften, das von Tag zu Tag grössere Bedeutung in der Immunitätslehre bekommt und von dem wir mit Recht hoffen dürfen, dass es uns noch manche wertvollen Aufklärungen über unsere theoretischen Vorstellungen vom Wesen der Immunität geben, ja vielleicht sogar unser therapeutisches Handeln beeinflussen wird. Dazu kommt, dass die anderen Zusammenstellungen sich hauptsächlich nur mit der Serum-Überempfindlichkeit, also nur einem Teil des Gesamtgebietes, des Genaueren beschäftigen und ferner die Beziehungen zur Immunität nicht oder nur flüchtig berühren. Endlich scheint mir ein Zurückkommen auf die historische Entwickelung der Überempfindlichkeitslehre deshalb dringend erwünscht, weil in den bisherigen Darstellungen der Anteil, den v. Behring an dieser Forschung genommen hat, nur kurz berührt wird, ja von französischer Seite sogar v. Behring zukommende Rechte mit grosser Leichtfertigkeit usurpiert werden, ein Verfahren, das wohl unbewusst leider auch von deutschen Autoren unterstützt wird.

I. Die sogenannte Überempfindlichkeit.

Das von v. Behring (12) zuerst in der Immunitätsforschung angewandte Wort Überempfindlichkeit drückt aus, dass ein Organismus, verglichen mit anderen Organismen der gleichen Art, eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen ein von aussen in den Organismus eingeführtes Agens besitzt. Diesen ältesten Ausdruck für das gleich zu beschreibende Phänomen werden wir aus sachlichen, nachher zu nennenden Gründen dauernd beibehalten.

Überempfindlichkeit gegen Gifte.

Der erste Nachweis einer Überempfindlichkeit gegenüber einem Gift dürfte wohl von Robert Koch stammen. Er besteht in der Fest-

stellung der gesteigerten Empfindlichkeit tuberkulöser Individuen gegenüber dem von Koch entdeckten Tuberkulin, dem Gifte des Tuberkelbazillus. Es war dies eine Beobachtung, aus der irgend etwas Gesetzmässiges im Sinne der heutigen Überempfindlichkeitslehre zunächst nicht abgeleitet wurde und wohl auch nicht abgeleitet werden konnte, da die Verhältnisse für diesen Fall etwas kompliziert waren; denn es handelte sich um eine Infektion mit lebendem Virus und die danach beobachtete Überempfindlichkeit betraf das von ihm gelieferte Gift. Dass aber auch nach Behandlung lediglich mit Giften es zur Ausbildung einer spezifischen Überempfindlichkeit kommen kann, d. h. zur Ausbildung einer Überempfindlichkeit, die nur gegenüber dem Gift gilt, das zur Behandlung gedient hat, sowie weiter, dass ein enger Zusammenhang zwischen dieser Überempfindlichkeit und Immunisierungsvorgängen besteht, hat v. Behring zuerst erkannt.

Gelegentlich seiner Studien über das Wesen der Immunität der von ihm künstlich gegen das Tetanus- und das Diphtheriegift immunisierten Tiere suchte v. Behring (12) zu analysieren, inwieweit die erzeugte Immunität den von ihm entdeckten Antitoxinen zuzuschreiben sei, inwieweit andererseits eventuell eine Gewebsimmunität dabei in Frage komme. „Da wurde aber das merkwürdige Faktum konstatiert, dass in der übergrossen Mehrzahl der Fälle das im Blute zirkulierende Antitoxin nicht bloss vollkommen ausreichte, um allein für sich die erhöhte Giftwiderständigkeit verständlich zu machen, sondern dass sehr viel mehr Antitoxin vorhanden war. In allen solchen Fällen konnte eine Gewebsimmunität nicht in Frage kommen, und das Ergebnis dieser Berechnungen zwang sogar zu der Annahme, dass unter dem Einfluss der Giftbehandlung eine Überempfindlichkeit des lebenden Organismus resultieren könne, also das Gegenteil der Gewebsimmunität d. h. der Giftunempfindlichkeit."

Gegenwärtig liegen für Pferde, Schafe, Ziegen, Meerschweine sowohl in bezug auf das Tetanusgift, als auch in bezug auf das Diphtheriegift sehr zahlreiche Beweise dafür vor, dass dem wirklich so ist, und zwar in solchem Grade, dass es jetzt schwer verständlich ist, wie bisher auf diese Tatsache so wenig geachtet worden ist, zumal die Beachtung derselben schon durch R. Kochs Entdeckung der Überempfindlichkeit von tuberkuloseinfizierten Meerschweinen gegenüber dem Tuberkulin nahegelegt war. Ich besitze Tiere — Pferde, Schafe und Ziegen —, die auf den tausendsten, zum Teil auf den milliontesten Teil derjenigen Dosis stark reagieren, welche für andere nicht behandelte Tiere derselben Gattung noch indifferent ist. Es befindet sich unter ihnen ein Pferd, welches tagtäglich als Reit- und Wagenpferd benutzt werden kann, welches aber unfehlbar in kurzer

Zeit eingehen würde, wenn ich ihm den hundertsten Teil derjenigen Giftdosis einspritzen würde, auf welche nicht vorbehandelte Pferde bloss mit vorübergehendem Fieber reagieren. Das allermerkwürdigste aber ist, dass solche Tiere, die unter dem Einfluss der Giftbehandlung so überempfindlich werden, gleichzeitig ein Serum liefern können, welches in sehr hohem Grade antitoxische Eigenschaften zeigt."

Diese unter dem Einfluss der Giftbehandlung entstandene spezifische Überempfindlichkeit gegen das Gift, das zur Behandlung gedient hat, kann, wie v. Behring weiter ausführt „soweit gehen, dass ein Pferd in 1 ccm seines Blutes genug Antitoxin besitzt, um eine solche Giftmenge für nicht vorbehandelte Pferde unschädlich zu machen, von welcher ein Bruchteil genügt, um das antitoxinliefernde Pferd zu töten".

Also bereits im Jahre 1893 hat v. Behring das Auftreten einer Giftüberempfindlichkeit gegenüber dem Tetanus- und Diphtheriegift im Verlauf einer immunisierenden Giftbehandlung bei verschiedenen Tierarten mitgeteilt.

Weitere genauere Angaben verdanken wir Wladimiroff (107), einem Mitarbeiter v. Behrings, der seine Untersuchungen an Ziegen machte, die er mit Tetanusgift immunisierte. Manche seiner Tiere erwiesen sich nach mehrfacher Behandlung empfindlicher gegen das Tetanusgift als vorher, insofern, als sehr lebhafte Reaktionen auftraten nach Dosen, die zehnmal geringer waren, als die reaktionslos vertragene Anfangsdosis. Eine quantitative Berechnung des Grades der Überempfindlichkeit bei diesen Versuchen Wladimiroffs ergibt also, dass die Empfindlichkeit der vorbehandelten Tiere mindestens 10 mal höher war, als die normaler Tiere. Tatsächlich ist aber diese Überempfindlichkeit, wie Wladimiroff hervorhebt, wohl noch höher, da noch Antitoxin im Blute kreiste und sicher einen Teil des eingeführten Giftes neutralisierte: „Könnten wir dieses Antitoxin aus dem Zirkulationssystem gänzlich entfernen, so würden wir finden, dass nicht der 10., vielleicht schon der 100. Teil derjenigen Giftdosis toxische Wirkung hervorruft, welcher bei normalen Ziegen hierzu erforderlich ist." Wladimiroff kommt zu folgendem Schlussergebnis: „Aus den Ziegenversuchen nun hat sich in Übereinstimmung mit früheren Resultaten Behrings ergeben, dass ein Individuum willkürlich überempfindlich gemacht werden kann, so dass es weniger Gift verträgt, als in normalem Zustand." Wladimiroffs Publikation fällt in das Jahr 1893 und der letztzitierte Satz bedeutet die kurze Zusammenfassung des Phänomens, das 11 Jahre später von französischer Seite aus als angeblich neue Entdeckung einen erneuten Einzug in die wissenschaftliche Welt hielt.

Eine weitere Ergänzung zu diesen Überempfindlichkeitsstudien bilden die Untersuchungen Knorrs (1895) (45), ebenfalls eines Mitarbeiters v. Behrings, die bei Meerschweinen den Eintritt einer spezifischen Überempfindlichkeit unter Behandlung mit Tetanusgift nachwiesen. „Auch schon der 50. Teil der sonst tödlichen Minimaldosis, der an und für sich gar keine Erscheinungen machen würde, vermag bei längerer Fortsetzung der Einspritzungen die Tiere zu töten: dieselben sind überempfindlich geworden."

Bestätigende Beobachtungen bilden sodann auch Mitteilungen von Brieger (22) und Salomonsen und Madsen (99), die bei giftbehandelten Versuchstieren spezifische Vergiftungssymptome beobachteten trotz eines Antitoxingehaltes im Blut, der die toxisch bezw. tödlich wirkende Giftdosis überreichlich hätte neutralisieren können.

v. Behring hat dann weiter das Phänomen der Überempfindlichkeit einer genauen quantitativen Analyse unterzogen und seine Resultate an mehreren Stellen (1898 und 1899) mitgeteilt (13, 14). So bewies er u. a., dass Meerschweine durch $^1/_6$ der tödlichen Minimaldosis eines Diphtheriegiftes, das sie bei der ersten Injektion ohne sichtbare Reaktion vertragen haben, getötet werden, wenn diese Dosis in Zwischenräumen von 1—2 Tagen wiederholt injiziert wird, „die Tiere werden überempfindlich." v. Behring wies speziell darauf hin, dass es sich hier nicht um eine kumulative Giftwirkung handeln könne: „Tatsächlich tritt danach eine erhöhte Reizbarkeit der giftempfindlichen Zellgruppen und eine erhöhte Giftempfindlichkeit des Gesamtorganismus ein, welche der Überempfindlichkeit tuberkulöser Individuen gegenüber dem Tuberkulosegift an die Seite zu stellen ist."

Eine Immunität der Gewebe, wie sie v. Behring früher annehmen zu müssen geglaubt hatte, konnte nach diesen seinen neueren Untersuchungen im Verlauf einer isopathischen Giftimmunisierung überhaupt nie festgestellt werden; sie wird durch einen früher übersehenen Antitoxingehalt des Blutes nur vorgetäuscht. Nach Wegnahme der durch das Blutantitoxin bedingten Immunität bleibt im Gegenteil nur eine Überempfindlichkeit zurück. „Bei der isopathischen Immunisierung werden nämlich die giftempfindlichen Teile zu modifizierter Tätigkeit veranlasst und sie erleiden dadurch Zustandsänderungen, welche u. a. dadurch zum Ausdruck kommen können, dass eine spezifische Giftüberempfindlichkeit eintritt." Diese Giftüberempfindlichkeit bezieht sich beim Tetanus nach den Untersuchungen v. Behrings sowohl auf die vasomotorischen Nerven, als auch auf die Muskelstarre auslösenden Organe. v. Behring weist auf das Paradoxe der Erscheinung hin, dass ein isopathisch mit Tetanusgift immunisiertes Pferd einerseits durch seinen Antitoxingehalt hoch

immun gegen das Gift sein kann, andererseits aber doch wieder empfindlicher ist als das normale Tier. Für diese Behauptung liegen genaue experimentelle Beweise vor, unter denen besonders der schlagend sein dürfte, dass die Immunität eines passiv, d. h. durch Injektion von antitoxischem Serum, immun gemachten Tieres ceteris paribus bedeutend höher ist, als die Immunität der aktiv, d. h. durch die Behandlung mit Tetanusgift immunisierten Pferde. Seine dahingehenden quantitativen Untersuchungen mit Tetanusgift fasst v. Behring in folgender Form zusammen: „Aktiv immunisierte Pferde mit $2^1/_2$ A.E. pro ccm sind weniger giftimmun als passiv immunisierte mit $^1/_{500}$ A.E. in einem ccm Blut.“

Endlich hat v. Behring im Verein mit seinem Mitarbeiter Kitashima im Jahre 1901 (15) neue systematische Untersuchungen über die Überempfindlichkeit gegenüber dem Diphtheriegift an Pferden, Affen und Meerschweinchen vorgenommen, die sich wiederum durch sehr exakte, quantitative Abmessungen dieser Überempfindlichkeit auszeichnen. Ich führe als Beispiel ein besonders charakteristisches an: Ein Meerschwein von 850 g wird mit steigenden Dosen Diphtheriegift behandelt. Die Behandlung wurde begonnen mit $^1/_{500}$ + M (d. h. der tödlichen Dosis für $^1/_{500}$ g Meerschwein oder im vorliegenden Fall mit $^1/_{425000}$ der tödlichen Minimaldosis für das betreffende Meerschwein); unter täglicher oder alle zwei Tage erfolgender Verdoppelung der Dosis gelangten v. Behring und Kitashima bis zur Dosis von 1 + M. Zu diesem Zeitpunkt starb das Tier an typischer Diphtherie, also an einer Dosis, die $^1/_{850}$ der tödlichen Minimaldosis entsprach. Von einer kumulativen Giftwirkung kann in diesem Fall keine Rede sein, da ja die Summe aller eingespritzten Diphtheriegiftdosen noch nicht einmal 2 + M d. h. höchstens $^1/_{425}$ der tödlichen Minimaldosis entspricht. Ähnliche Feststellungen wurden von v. Behring und Kitashima für Affen und Pferde gemacht. Bemerkenswert ist nun die Anschauung der genannten Autoren, dass eine solche Erhöhung der Empfindlichkeit für das Diphtheriegift zugleich eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen die bazilläre Infektion in sich schliesst: „Man kann sich vielleicht vorstellen, dass bei gesteigerter Giftempfindlichkeit auf die Einführung lebender Bakterien mit einer lebhafteren Lokalreaktion geantwortet wird zu einer Zeit, wo die Zahl der Bakterien noch klein ist, und dass infolge der frühzeitig eintretenden Lokalreaktion der Vermehrung der Bakterien besser Einhalt geboten wird, als wenn die Giftempfindlichkeit eine geringere ist.“

Zusammenfassend können wir also sagen, dass v. Behrings gründliche Studien das Auftreten einer

spezifischen Giftüberempfindlichkeit im Verlauf immunisierender Behandlung mit Diphtheriegift und Tetanusgift nachgewiesen haben. Diese spezifische Giftüberempfindlichkeit ist bei den verschiedensten Tierarten nachgewiesen worden und endlich hat v. Behring dieses Phänomen in engen Zusammenhang mit Immunisierungsvorgängen gebracht.

Vom Jahre 1902 ab (82) (also nach Abschluss der letzten Arbeit v. Behrings) hat Richet begonnen, sich mit dem Überempfindlichkeitsphänomen zu beschäftigen, nachdem er bereits einmal im Jahre 1898 zusammen mit Héricourt (81) eine flüchtige Beobachtung eines Überempfindlichkeitsphänomens bei Hunden (infolge wiederholter Injektion von Aalserum) gemacht hatte, die er aber, wie er zugibt, nicht im Sinne der Überempfindlichkeit deutete, obwohl bereits damals die Untersuchungen v. Behrings, Wladimiroffs und Knorrs vorlagen. Es ist eigentlich ganz unverständlich, wie Richet in seiner im Jahre 1907 erschienenen zusammenfassenden Studie (90) über das Wesen der Überempfindlichkeit unter Bezugnahme auf die letztgenannte Arbeit v. Behrings und Kitashimas sagen kann: „Ils ont observé que certains cobayes étaient d'une sensibilité croissante aux injections de toxine tétanique. Mais ils ont vu là quelque chose de tout à fait particulier à l'organisme du cobaye.“ An diesem Satz Richets ist eigentlich alles falsch; denn erstens betreffen die Untersuchungen v. Behrings und Kitashimas in der zitierten Arbeit das Diphtheriegift und nicht das Tetanusgift und zweitens handelt es sich hier nicht um „quelque chose de tout à fait particulier à l'organisme du cobaye“, sondern um systematische Untersuchungen an Pferden, Affen und Meerschweinen, sowie um Auseinandersetzungen allgemeinster Art über die Bedeutung der Überempfindlichkeit. Der weitere Satz Richets aber: „En réalité le phénomène avait été à peine soupçonné avant mes expériences de 1902“ muss angesichts alles dessen, was vor ihm über das Wesen der Überempfindlichheit schon mitgeteilt war, geradezu naiv erscheinen. Wir müssen aber mit Bedauern feststellen, dass selbst deutsche Autoren der Suggestion dieser leichtfertigen Behauptungen unterlegen sind, was sich nicht nur in der Übernahme des von Richet für „sein“ Phänomen geprägten Wortes „Anaphylaxie“ zeigt, sondern auch darin kundgibt, dass sie vielfach Richet an erster Stelle bei der Schilderung der Geschichte der Überempfindlichkeitsstudien nennen. Recht bequem macht es sich Richet auch, wenn er über die von Koch nachgewiesene Tuberkulin-Überempfindlichkeit tuberkulöser

Individuen mit den Worten hinweggeht: „Bien entendu je ne fais pas allusion ici à la sensibilité des animaux tuberculeux à la tuberculine, découverte il y a longtemps et bien étudiée; car alors le phénomène se complique de l'évolution microbienne“ und „Je crois bien, qu'en réalité les phénomènes observés sur les animaux tuberculeux après injection de tuberculine relèvent de l'anaphylaxie. Mais on ne les a pas encore, même aujourd'hui (1907) envisagés à ce point de vue. A plus forte raison avant que l'anaphylaxie ne fût connue.“

Unbekannt war aber eigentlich doch nur das neue Wort „Anaphylaxie“, das nun mit klingendem Spiel seinen Einzug in die medizinische Nomenklatur gehalten hat, und was die Behauptung betrifft, dass bisher noch niemand die Empfindlichkeit tuberkulöser Individuen gegenüber dem Tuberkulin unter dem Gesichtspunkt einer spezifischen Überempfindlichkeit aufgefasst habe, so hat v. Behring schon 1893 ausdrücklich dies getan (vgl. das Zitat S. 5).

Fast wörtlich hat sich in der Tat erfüllt, was Wolff-Eisner (110) in einem Referat über eine Arbeit Batellis (11) sagt, als er die Prioritätsansprüche der Franzosen bezüglich der sogenannten Anaphylaxie, d. h. der Überempfindlichkeit zurückweist: „ . . . nur dass die Franzosen für das grosse, die gesamte Physiologie beherrschende Gesetz wieder einen neuen Namen eingeführt haben (das nichtssagende Wort: Anaphylaxie), der nichts neues sagt, als das von mir gebrauchte Wort „Empfindlichkeit“, auf welche Namensgebung hin sie sich, wie einst bei der Zytodiagnose, sämtliche Prioritätsansprüche anmassen werden.“

Diese Zurückweisung der Prioritätsansprüche Richets schien mir aus Gründen der Gerechtigkeit und Sachlichkeit zunächst notwendig. Sie soll aber nicht das Verdienst schmälern, das Richet in der Frage der Überempfindlichkeit zweifellos zukommt. Richet (82—91) hat nämlich für Giftstoffe, die sich in den Tentakeln der Aktinien, sowie für Gifte, die sich in Miesmuscheln finden, nachgewiesen, dass durch Behandlung mit diesen Giften eine ganz charakteristische Überempfindlichkeit erzeugt wird und hat in zahlreichen Arbeiten das Wesen dieser Überempfindlichkeit sehr genau studiert. Mir scheint sogar, als ob Richet noch ein besonderes Verdienst in der Frage der Giftüberempfindlichkeit insofern zukommt, als er anscheinend zuerst nachgewiesen hat, dass die Giftüberempfindlichkeit durch das Serum überempfindlicher Tiere auf normale Tiere übertragen werden kann. Es stammt also von ihm der erste Hinweis auf eine passive Übertragungsmöglichkeit der Giftüberempfindlichkeit, (wohl gemerkt nur der Giftüberempfindlichkeit, denn die Untersuchungen Nicolles (65), sowie von Gay und Southard (41) über passive Erzeugung von Serum-Überempfindlichkeit sind älteren Datums).

Richet hat nun für das Phänomen der Giftüberempfindlichkeit ein neues Wort eingeführt: „Anaphylaxie“, das im Gegensatz zu dem gebräuchlichen Wort Prophylaxie ausdrücken soll, dass hier eine Schutzlosigkeit des Organismus vorliegt. Ganz abgesehen davon, dass nach den obigen Auseinandersetzungen die Einführung eines neuen Wortes für das von v. Behring und seinen Mitarbeitern studierte Phänomen mir ungerecht scheint, halte ich dieses Wort auch nicht für besonders glücklich; denn in dem Begriff „Schutzlosigkeit“ fehlt eigentlich das Charakteristische des Phänomens, das in der Veränderung der Empfindlichkeit eines Individuums verglichen mit der Norm liegt. Vom reinen Wortsinn ausgehend, könnte man z. B. das normale Meerschwein als „anaphylaktisch“ gegenüber dem Diphtheriegift bezeichnen, während tatsächlich Richet mit dem Begriff anaphylaktisch ausdrücken möchte, dass in einem bestimmten Fall ein Individuum empfindlicher geworden ist, als ein normales Individuum der gleichen Art oder als es selbst war vor der „anaphylaktisierenden“ Behandlung. Das drückt aber meiner Meinung nach der Begriff Überempfindlichkeit, weil in ihm das von der Norm abweichende besonders charakteristisch zum Ausdruck kommt, viel besser aus. Wir lehnen also den Ausdruck Anaphylaxie ein für allemal ab, um so mehr, als anscheinend unter dieser Flagge unberechtigte Prioritätsansprüche sich einschleichen wollen.

Unter die Phänomene spezifischer Giftüberempfindlichkeit gehört auch die von Koch entdeckte gesteigerte Empfindlichkeit tuberkulöser Individuen gegenüber dem Tuberkulin, wenngleich die Sachlage dadurch etwas kompliziert wird, dass es sich um eine Überempfindlichkeit handelt, erzeugt durch Infektion mit lebendem Virus gegenüber einem nicht vermehrungsfähigen Gift.

Bereits in seiner erstgenannten Abhandlung über Diphtheriegift-Überempfindlichkeit hat, wie erwähnt, v. Behring die Tuberkulin-Überempfindlichkeit als ein der Diphtheriegift-Überempfindlichkeit prinzipiell gleichartiges Phänomen bezeichnet. Den Beweis, dass man dann in der Tat auch bloss durch Behandlung mit dem Tuberkulosegift die Tuberkulinempfindlichkeit steigern kann, brachten Löwenstein, Rappoport, Möller und Ostrowsky (57—59). Speziell zeigte Löwenstein, dass man durch Wiederholung derselben Dosis von Tuberkulin beim Tuberkulösen Reaktion erzeugen könne, die man mit einer Summation der betreffenden Giftdosen nicht hätte hervorrufen können. Er wies also nach, dass man die Überempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin bei tuberkulösen Individuen noch steigern kann durch die spezifische Giftbehandlung, dass man also tuberkulöse Individuen gewissermassen über-überempfindlich machen kann.

Endlich haben jüngst Cohn (26, 27) und Levy (53) mit Hilfe der Konjunktivalreaktion zeigen können, dass man durch konjunktivale Tuberkulinbehandlung eine Überempfindlichkeit gegen eine neue Tuberkulineinträufelung auf die Konjunktiva erzeugen kann, und zwar handelt es sich hier, was besonders interessant ist, um eine streng lokale Überempfindlichkeit und um eine Überempfindlichkeit, die man bei gesunden (wenigstens klinisch gesunden) Individuen mit Tuberkulin erzeugt hat.

Auch bei Studien mit chemisch charakterisierten Giften hat man Überempfindlichkeits-Phänomene zu beobachten geglaubt. Die Kokainversuche Adduccos (1894) (1), sowie die Apomorphinversuche Richets (87) können allerdings auch im Sinne einer kumulativen Giftwirkung gedeutet werden. Dagegen gibt Dörr (34) an, mit Strychnin aussichtsvolle Ergebnisse gehabt zu haben.

Nach Dörr sollen die Überempfindlichkeitserscheinungen gegenüber Giften möglicherweise nichts zu tun haben mit den Überempfindlichkeitsphänomenen, die wir in den nachfolgenden Abschnitten beschreiben werden, hauptsächlich deshalb, weil das Blut der toxinüberempfindlichen Tiere auf neue Tiere übertragen nicht wiederum Überempfindlichkeit erzeuge (wie es z. B. bei der nachher zu schildernden Serumüberempfindlichkeit der Fall ist), sondern gerade das Gegenteil, Immunität, bewirke. Ich glaube vorläufig nicht, dass eine derartige prinzipielle Unterscheidung berechtigt ist, da es bisher auch nicht gelungen ist, die Tuberkulin-Überempfindlichkeit, welche auch Dörr als prinzipiell sehr ähnlich der Serum-Überempfindlichkeit betrachtet, passiv durch Übertragung des Serums tuberkulinempfindlicher Tiere auf ein neues Tier zu erzeugen. Und weiter ist zu bedenken, dass das Blut toxinüberempfindlicher Tiere häufig Antitoxine enthält, und diese, worauf v. Behring besonders hingewiesen hat, eine bestehende Überempfindlichkeit verdecken können. Ebensowenig scheint es mir berechtigt, wenn Wolff-Eisner (108), sowie Frey (34) darauf hinweisen, dass die Giftüberempfindlichkeit bei Toxinbehandlung ein nicht so gesetzmässiges Phänomen sei als bei Behandlung mit Serum, Organ- oder Bakterieneiweiss. Bei systematischer Immunisierung grosser Versuchstiere gegen Toxin kann man im Gegenteil mit grosser Gesetzmässigkeit das Auftreten von Überempfindlichkeit beobachten, wenn man sich nur vergegenwärtigt, wieviel Gift durch das bei Toxin-Immunisierungen daneben ebenfalls gebildete Antitoxin in Beschlag genommen wird.

Nach Paladino-Blandini (70) endlich sollen die Vergiftungssymptome bei überempfindlichen Tieren nicht dem Bilde der typischen Vergiftung entsprechen und auch durch ein chemisch anderes Gift-

substrat (Nukleinalbumine der Bakterien) bewirkt werden und auf diese Weise es sich erklären, dass ein überempfindliches Tier an Vergiftung stirbt trotz reichlichen Antitoxingehaltes im Blute. Diese Ansicht stimmt aber wenig zu der Feststellung von Behrings, dass die Toxinüberempfindlichkeit gegenüber dem Tetanusgift auch die Muskelstarre auslösenden Organe betreffe.

Überempfindlichkeit gegen Serumeiweiss und sonstige Eiweissstoffe.

Die Studien über Serumüberempfindlichkeit nehmen in der neueren Literatur entschieden den breitesten Raum ein. Ich selbst aber kann mich über diesen Teil um so kürzer fassen, als die genaue klinische Analyse der Serumüberempfindlichkeit in dem ausgezeichneten Werke von Pirquets und Schicks (74) sich findet und andererseits eine sehr übersichtliche und gute Zusammenstellung der experimentellen Arbeiten über das gleiche Problem von Otto (69) jüngst veröffentlicht ist.

Dass die Transfusion fremdartigen Blutes von gewissen Folgen (Auftreten von Erythemen) begleitet ist, war schon älteren Autoren [Dallera (32), Neudorfer (63), Landois (50)] bekannt. Mit dem Beginn der serumtherapeutischen Ära und der dadurch gehäuften Fälle von Injektionen des Serums einer fremden Tierart mit den häufig zu beobachtenden Folgeerscheinungen (Erythemen, Fieber, Gelenkschwellungen etc.) kam es zu mancherlei Irrungen und Wirrungen über die Deutung der Serumwirkung, zumal die Serumgegner diese Erscheinungen dem Antitoxingehalt der wirksamen Sera als solchem zur Last legen wollten. Völlige Klarheit über das Wesen dieser Folgeerscheinungen von Seruminjektionen, die v. Pirquet und Schick unter dem Namen der Serumkrankheit zusammenfassten, verdanken wir insbesondere den gründlichen Untersuchungen dieser beiden Autoren, sowie ergänzenden Mitteilungen von Francioni (38) und Lemaire (52).

Die Arbeiten v. Pirquets und Schicks waren sehr befruchtend auch für die Auffassung der Überempfindlichkeit im allgemeinen. Besonders wichtig war in ihren Studien die Feststellung, dass die Serumkrankheit ganz anders verläuft, je nachdem es sich um ein erstinjiziertes oder ein reinjiziertes Individuum handelt. Kurz zusammengefasst beobachteten sie bei den Folgen der Reinjektion von Serum, verglichen mit denen der Erstinjektion, folgende prinzipielle Differenzen:

1. Rascheres Auftreten der bekannten Serumfolgen,
2. intensiveres Auftreten derselben,
3. rascherer Ablauf der Krankheitserscheinungen und
4. Auftreten derselben nach bedeutend geringeren Serumdosen (Überempfindlichkeit im engeren Sinne).

Ihre klinischen Beobachtungen ergänzten sie ausserdem durch experimentelle Untersuchungen[1]).

Das experimentelle Studium der Serumüberempfindlichkeit knüpft sich an zwei Namen: Arthus (3, 4) und Theobald Smith (100). Arthus zeigte nämlich, dass Pferdeserum für Kaninchen bei verschiedener Applikationsweise unschädlich ist, dass dagegen wiederholte Einspritzungen desselben zu Krankheitserscheinungen und unter geeigneten Versuchsbedingungen sogar zum Tod führen. Auch mit Milch hatte er ähnliche Ergebnisse; er konnte aber durch Vorbehandlung mit Milch nur gegen Milch, durch Vorbehandlung mit Pferdeserum nur gegen Pferdeserum überempfindlich machen. Er beobachtete also bereits die strenge Spezifität des nach ihm sogenannten „Arthusschen Phänomens".

Prinzipiell gleichartig diesem Phänomen ist wohl das sogenannte „Th. Smithsche Phänomen", das darin besteht, dass bei Meerschweinen, die mit einem Gemisch von Diphtheriegift und Diphtherieserum vorbehandelt sind, eine ungewöhnlich starke und sehr stürmische Reaktion folgt, wenn diesen Tieren nach gewissem Zeitintervall normales Pferdeserum injiziert wird. Um den weiteren Ausbau unserer Kenntnisse über dieses Phänomen haben sich dann insbesondere Otto (67—69), Rosenau und Anderson (95, 96), Gay und Southard (41), Besredka und Steinhardt (17—21), Friedemann 40), Lewis (54) u. a. verdient gemacht.

Das Wissenswerte über die Symptome sowie über die pathologischen Organveränderungen infolge von Seruminjektionen bei nach Smith vorbehandelten Meerschweinen enthält wiederum die Ottosche Darstellung. Eigenartig ist, dass diese Serumüberempfindlichkeit, die anscheinend in ihrem Prinzip der in dem Arthusschen Versuch zu beobachtenden entspricht, eine so exorbitant hohe ist, und zwar durch einen vorläufig noch nicht geklärten Einfluss des Diphtheriegiftes der ersten

---

1) Die erste Beobachtung von Überempfindlichkeit gegenüber Eiweiss scheint, wie ich der Monographie Ottos entnehme, von Magendi im Jahre 1839 gemacht zu sein. Er beobachtete, dass Kaninchen, welche eine zweimalige intravenöse Injektion von Eiweiss ohne Schaden vertragen hatten, bei einer weiteren, nach einer Reihe von Tagen ausgeführten Injektion sofort erlagen.

Sodann hat Flexner im Jahre 1894 Überempfindlichkeit gegen eine wiederholte Injektion von Hundeserum beobachtet.

Injektion, das nach den Untersuchungen Freys (39) nicht durch andere Gifte (Meningokokkengift, Dysenteriegift, Choleragift, Tetanusgift) ersetzt werden kann. Ganz gleichgültig ist dagegen der Antitoxingehalt in dem Serum der ersten Mischung. Zur Erzeugung dieser Überempfindlichkeit genügt eine einzige Vorbehandlung mit einer ganz beliebigen Serumdosis, die subkutan oder intraperitoneal appliziert werden kann. Der Eintritt der Überempfindlichkeit erfolgt nach grosser Dosis als Erstinjektion viel langsamer als nach kleiner Dosis. Interessant ist die Feststellung von Rosenau und Anderson (94), dass auch nach wiederholter Fütterung mit Pferdeserum eine spezifische Überempfindlichkeit beobachtet werden kann; es wirft diese Beobachtung ein Licht auf die Genese der eigentümlichen Idiosynkrasien, die manche Menschen gegen den Genuss von Krebsen, Hummern, Erdbeeren usw. haben. Man könnte sich dieselbe als eine natürlich erworbene Überempfindlichkeit, entstanden durch intestinales Eindringen fremdartiger Eiweissstoffe, erklären.

Wie wir schon oben erwähnt haben, entsteht ja Überempfindlichkeit nicht nur durch Vorbehandlung mit Serumeiweiss, sondern auch mit Milcheiweiss [Arthus (4), Rosenau und Anderson (96)], Eiereiweiss [Vaughan und Wheeler (102)], ja überhaupt durch jegliches Organeiweiss [Wolff-Eisner (108, 109)].

Von grundlegender Bedeutung nun für die prinzipielle Auffassung des Phänomens der Überempfindlichkeit wurde der Nachweis, dass dieselbe durch Übertragen des Serums eines überempfindlichen Tieres auf ein neues Tier passiv erzeugt werden kann. Die Studien v. Pirquets und Schicks hatten es schon wahrscheinlich gemacht, dass die eigentümlichen Veränderungen des einmal mit Serum injizierten Organismus, die sich in der stürmischen Reaktion bei einer Reinjektion äussert, darauf beruhen, dass der Organismus einen spezifischen Stoff gebildet hat, der mit dem Pferdeserum einer späteren Injektion in gewisse Wechselwirkung tritt. Es müssen sich also eine Art Antikörper gebildet haben, zumal ausserdem hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Eintritt der Überempfindlichkeit ganz ähnlichen Gesetzen folgt, wie sie gewisse Antikörper z. B. die Präzipitine innehalten. v. Pirquet und Schick machten es aber schon wahrscheinlich, dass nicht die Präzipitine selbst etwa jene postulierten Antikörper seien, sondern Stoffe noch unbekannter Natur — Antikörper übrigens im ganz allgemeinsten Sinne des Wortes, denn sie bedeuten ja nicht einen Schutz gegenüber der zweiten Seruminjektion, sondern im Gegenteil, sie machen dieselbe erst gefährlich. v. Pirquet und Schick nehmen also ganz allgemein spezifische Reaktionsprodukte an, die sich unter dem Ein-

fluss der ersten Seruminjektion gebildet hatten und von denen es natürlich war, zu vermuten, dass sie sich im Blutserum gelöst fänden. Merkwürdigerweise aber hatten weder Mischungen des Serums überempfindlicher Tiere mit dem betreffenden Serum, das zur Vorbehandlung gedient hatte, noch auch gleichzeitige Injektion beider Stoffe in den Tierkörper in dieser Richtung ein aufklärendes Resultat [Rosenau und Anderson (95), Besredka und Steinhardt (17), Gay und Southard (41), Otto (68)].

Es schien also zwischen dem Pferdeserum und dem Serum überempfindlicher Meerschweine weder in vitro noch bei gleichzeitiger Injektion in den Meerschweinorganismus zu einer erkennbaren Reaktion zu kommen. Der Nachweis des aus theoretischen Gründen postulierten Antikörpers gelang aber, als man 24 Stunden nach der Injektion des Serums eines überempfindlichen Meerschweins Pferdeserum einspritzte; denn die mit solchem Serum überempfindlicher Tiere 24 Stunden vorher injizierten Meerschweine waren gegenüber einer neuen Pferdeseruminjektion deutlich überempfindlich geworden. Diese Feststellung ist, soweit ich ermitteln kann, zuerst eindeutig gemacht worden durch Nicolle (65), der bereits 1903 diese Tatsache nachgewiesen haben will und sie 1906 publiziert hat.

Unabhängig von Nicolle als auch voneinander haben sodann Gay und Southard (41), sowie Otto (68) gezeigt, dass man gesunde Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit dem Serum überempfindlicher Tiere überempfindlich machen kann. Während Gay und Southard diese Tatsache noch als einen aktiven Prozess im Sinne einer Übertragung von aktiv überempfindlich machenden Substanzen, die noch im Blute von überempfindlichen Meerschweinen kreisen sollten, ansahen, erkannte Otto, ebenso wie Nicolle, dass es sich hier um eine passive Übertragung handele. Bestätigt wurden diese Mitteilungen durch Friedemann (40) und Lewis (54).

(Soweit ich übrigens habe feststellen können, scheint mir die Anschauung, dass man durch Übertragung des Serums eines überempfindlichen Organismus, also auf passivem Wege, Überempfindlichkeit erzeugen kann, zum erstenmal ausgesprochen zu sein durch v. Pirquet und Schick im Jahre 1903, wenn sie sagen: „Diese Eigenschaft, auf Einführung einer pathogenen Substanz rascher zu reagieren, kann mit dem Serum eines Organismus, welcher die betreffende Erkrankung bereits durchgemacht hat, auf einen noch nicht behandelten Organismus experimentell übertragen werden.“ Inwieweit diese Anschauung experimentell begründet oder nur ein weitsichtiges richtiges Postulat aus theoretischen Erwägungen heraus war, kann ich nicht beurteilen.) Tatsache ist also die Möglichkeit

einer passiven Erzeugung von Überempfindlichkeit durch spezifische Substanzen, die im Serum eines überempfindlichen Organismus erscheinen. Dieselben verhalten sich in mancher Hinsicht wie uns bekannte andere spezifische Antikörper, z. B. Antitoxine, Präzipitine, insofern, als sie beispielsweise viel rascher aus dem Organismus verschwinden, wenn sie in der Form eines heterologen, also artfremden Serums, als wenn sie in der Form artgleichen Serums einverleibt werden (Otto), ferner, indem sie von der überempfindlichen Mutter auf intrauterinem Wege auf die Jungen übergehen [Rosenau und Anderson (95), Gay und Southard (41), Otto (68), Lewis (54)]. Andererseits bestehen wiederum gewisse Differenzen zu den bekannten Antikörpern, da sie weder in vitro eine erkennbare Einwirkung auf das Serum haben, noch auch bei gleichzeitiger Injektion in den Tierkörper irgend eine erkennbare Wirksamkeit entfalten. Otto möchte deshalb auch den Namen Antikörper für diese Stoffe nur mit Vorsicht anwenden. Er zieht den Ausdruck „anaphylaktische Reaktionskörper", oder wie wir uns ausdrücken würden, „überempfindlich machende Reaktionskörper", vor; denn die Tatsache, dass erst 24 Stunden nach erfolgter Injektion derselben der injizierte Organismus überempfindlich geworden ist, deutet darauf hin, dass dieselben erst mit dem Organismus in eine Wechselwirkung getreten sein müssen. Sie verdienen aber insofern uneingeschränkt den Namen Antikörper, als es sich um ganz spezifische Reaktionsprodukte handelt, die eben lediglich gegenüber dem Eiweiss wirksam sind, das zur Vorbehandlung gedient hat.

Der Eintritt von Überempfindlichkeit nach Seruminjektion hat natürlich, zumal in einer Zeit serumtherapeutischer Bestrebungen, etwas sehr Unerwünschtes und man hat sich deshalb vielfach bemüht, die Überempfindlichkeit zu verhindern, und das auf zwei Wegen; einmal durch Unschädlichmachung des überempfindlich machenden Prinzips bei der ersten Injektion und zweitens des toxischen Prinzips bei der Reinjektion, wobei übrigens meiner Meinung nach noch nicht entschieden ist, dass die Träger dieser beiden Wirkungen verschieden sind. Alle diese Bemühungen haben vorläufig noch zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt (näheres siehe in den Arbeiten von Rosenau und Anderson (96), Besredka und Steinhardt (18-21), Otto (69) und Dörr (34)]. Bemerkenswert ist, dass nach den Feststellungen von Besredka (19) die Äthernarkose überempfindlicher Meerschweine jede toxische Wirkung einer neuinjizierten Serumdosis aufhebt, während Morphium und Opium diese Wirkung nicht haben. Sodann kann man wenigstens für eine gewisse Zeit den Eintritt der Überempfindlichkeit verhindern durch eine einmalige Zuführung grosser

oder eine mehrmalige Injektion mittlerer Serummengen. Das Wesen dieser eigentümlichen Immunität gegen Überempfindlichkeit, für die die Franzosen wiederum einen neuen Namen „Antianaphylaxie" vorgeschlagen haben, ist noch sehr dunkel.

Um noch einmal kurz das Wissenswerte über die Serumüberempfindlichkeit zusammenzufassen, so kommt es, sowohl beim Menschen als beim Tier, nach Injektion von an sich wenig oder gar nicht toxischem fremdartigem Serum zu einer spezifischen Überempfindlichkeit. Dieselbe kennzeichnet sich bei einer Reinjektion des betreffenden Serums in starker toxischer Wirkung derselben. Die Vergiftungssymptome nach einer solchen Reinjektion sind ausserdem ausgezeichnet durch sehr raschen Eintritt und raschen Ablauf. Diese Überempfindlichkeit kann auch auf passivem Wege d. h. durch Übertragung des Serums eines überempfindlich gemachten Organismus auf ein normales Individuum erzeugt werden.

Überempfindlichkeit gegen Bakterien, Infektionsstoffe unbekannter Art und Zellen tierischer Herkunft.

Rist (92) zeigte, dass bei wiederholter Injektion von an sich unschädlichen Dosen getrockneter Diphtheriebazillen es zu einer steigenden Überempfindlichkeit kommt, die schliesslich zum Tod Anlass geben kann. Die Erscheinungen sollen sich prinzipiell unterscheiden von denen der eigentlichen Diphtherievergiftung, auch soll Diphtherieserum bei solchen überempfindlichen Tieren nicht schützen gegen die Diphtheriebazilleninfektion. Diese Feststellung erscheint mir wichtig zumal im Hinblick auf die nachher zu erörternden Verhältnisse bei der Tuberkelbazillenüberempfindlichkeit, die übrigens in diesem Abschnitt übergangen wird, weil das nächste Kapitel ausschliesslich ihr gewidmet sein soll.

Weiterhin hat Nicolle (65) eine Überempfindlichkeit von Meerschweinen gegen Rotzbazillen (lebende oder tote) erzeugen können durch Vorbehandlung mit Rotzbazillen in vermehrungsfähigem und nicht vermehrungsfähigem Zustande. Er hält die von ihm auch gelegentlich beobachteten Immunitätszustände bei mit Rotzbazillen behandelten Meerschweinen für prinzipiell verschieden von dem Überempfindlichkeitszustand. Weiterhin sind Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet gegenüber Kolibazillen [Rosenau (96)] Typhusbazillen [Rosenau (96), Kraus und Stenitzer (47)], sowie Milz-

brandbazillen [Rosenau (96)]. Auch gegenüber Hefe sind ähnliche Erscheinungen beobachtet [Axamit (5), Rosenau (96)], woraus hervorgeht, dass auch gegenüber an sich nicht krankmachenden Mikroorganismen Erzeugung von Überempfindlichkeit möglich ist.

Als klassisch müssen die Untersuchungen v. Pirquets (77) über die Überempfindlichkeit bei der Vakzineinfektion bezeichnet werden. Der Inhalt seiner gründlichen und wertvollen Studie ist kurz skizziert der folgende: Durch eine genaue, geradezu mathematische Analyse des Effektes der Vakzination stellte v. Pirquet zunächst fest, dass der Höhepunkt der entzündlichen Area-(Hof-)Bildung nach der Vakzination, was den zeitlichen Eintritt derselben betrifft, ausserordentlich konstant ist. Er fällt — gleiche Infektionsdosis vorausgesetzt — zwischen den 10. und 12. Tag; bei der Revakzination dagegen fällt dieser Höhepunkt früher und zwar zwischen den 2. bis 11. Tag. Die grossen zeitlichen Schwankungen sind hier abhängig von dem Zeitintervall zwischen Vakzination und Revakzination. Die weiteren Beobachtungen von Pirquets des genaueren hier zu wiederholen, würde zu weit führen. Ihre Kenntnis dürfte aber für jeden, der sich mit dem Wesen der Vakzination beschäftigt, künftighin unerlässlich sein. Grundlegend ist dann vor allem seine Feststellung, dass die „Immunität“ nach der Vakzination und Revakzination nicht etwa darin besteht, dass der schutzgeimpfte Organismus vollständig unempfindlich gegen neueinverleibtes Virus ist, sondern dass immer eine Reaktion beobachtet wird: „Die Existenz der Reaktion konnte ich aber fast bei allen Revakzinierten nachweisen“, sagt v. Pirquet wörtlich, und an anderer Stelle: „Bei Revakzination nach mehrjährigem Intervall ist nach meiner Erfahrung jedes Kind zur Reaktion zu bringen.“ v. Pirquet hat also durch sorgfältige Studien von neuem bewiesen, was Reiter (79) schon 1846 behauptet hat: „Eine ganz erfolglose Revakzination . . . . gibt es nach meinen Beobachtungen nicht, und die unvollkommensten Formen des Hautausschlages werden nur deshalb zur erfolglosen Revakzination gerechnet, weil sie am achten Tage schon wieder verschwunden sind.“ Also ähnlich wie bei der Reinjektion von Serum beobachtet man bei der Wiederholung der Vakzination eine Veränderung der Reaktion, die sich vor allem in einem rascheren Eintritt derselben, sodann auch in einer Veränderung der Art der Reaktion äussert. Nach Knöpfelmacher (43, 44) kann man durch subkutane Injektion von Vakzine aus dem Auftreten der lokalen Reaktion, die sich nur bei schon Vakzinierten und besonders bei schon Revakzinierten findet, noch nach Jahren feststellen, ob der betreffende Organismus bereits vakziniert ist oder nicht. Auch diese Veränderung der Reaktionsfähigkeit bei der Revakzination,

die, wie wir sehen, wieder in innigem Zusammenhang mit dem Überempfindlichkeitsphänomen steht, führt v. Pirquet auf Antikörper zurück. Wir kommen darauf in der Besprechung über die Theorie der Überempfindlichkeit zurück.

Endlich haben auch bei der Syphilis Finger und Landsteiner (37) zeigen können, dass die Immunität des Syphilitischen gegenüber der Reinfektion nicht in einer völligen Unempfindlichkeit besteht, sondern nur in einer veränderten Reaktionsfähigkeit, die wiederum den Erscheinungen der Überempfindlichkeit an die Seite zu stellen ist. Auch gegenüber Zellen tierischer Abkunft werden Überempfindlichkeitsphänomene beobachtet und speziell hat dies Wolff-Eisner (108) gegenüber verschiedenen Zellarten, z. B. Spermatozoen, festgestellt. Auch die Feststellung Batellis (11) über die Überempfindlichkeit von Kaninchen, die wiederholt mit Blutkörperchen von Hunden und Meerschweinchen vorbehandelt sind, gegenüber einem Blutkörperchenextrakt gehören hierher.

Ein Schema möge die verschiedenen Wege noch einmal zeigen, auf denen wir künstlich Überempfindlichkeit erzeugen können. Dasselbe ist in Anlehnung an ein ähnliches Schema v. Pirquets und Ottos aufgestellt.

Es kann Überempfindlichkeit erzeugt werden:

A. auf aktivem Wege:
   1. durch Injektion von nicht vermehrungsfähigem Material:
      a) durch tierische Gifte (Aktiniengift, Miesmuschelgift),
      b) durch pflanzliche Gifte (Diphtheriegift, Tetanusgift, Tuberkulin, Pollengift),
      c) durch an sich atoxische oder wenig toxische Eiweissubstanzen (Blutserumeiweiss, Organeiweiss, Milcheiweiss, Eiereiweiss);
   2. durch lebendes Material:
      Bakterien (Diphtheriebazillen, Rotzbazillen, Typhusbazillen, Milzbrandbazillen), Hefe, Vakzineerreger, Variolavirus, Syphilisvirus, verschiedene tierische Zellen.

B. Auf passivem Wege, d. h. durch Übertragung des Serums überempfindlicher Tiere.

Theorie der Überempfindlichkeit.

v. Behring suchte bei seinen Studien, gelegentlich deren er das Phänomen der Überempfindlichkeit fand, festzustellen, ob die Immunität bei immunisierender Diphtheriegift- und Tetanusgiftbehandlung lediglich auf dem Antitoxingehalt des Blutes beruhe, oder ob noch ausserdem eine Gewebsimmunität in Frage komme. Dabei fand er überraschenderweise die Erscheinungen einer Überempfindlichkeit, die er nun auch als eine histogene, also zellulär be-

dingte Erscheinung deutete. In ähnlichem Sinne, d. h. in rein zellulärem Sinn, ist dann die Überempfindlichkeit von Kretz (49) und Wassermann (103) gedeutet worden, die sie speziell vom Boden der Ehrlichschen Seitenkettentheorie aus zu erklären suchten. Auf zelluläre Ursachen führen die Phänomene der Überempfindlichkeit auch noch Gay und Southard (41) zurück, wenn sie für die Serumüberempfindlichkeit annehmen, dass sie auf einem besonderen Reizzustand der Körperzellen beruhe, der seinerseits wiederum veranlasst sei durch eine in dem eingeführten artfremden Serum vorhandene, die Zellen reizende, überempfindlich machende Substanz.

Von diesen rein zellulären Vorstellungen entfernt sich schon etwas die Vorstellung Richets (91), der den Mechanismus der Überempfindlichkeit so deutet, dass durch die Einführung der körperfremden Substanz erst im Körper ein Reaktionsprodukt entstehe, das zwar an sich nicht toxisch sei, aber zusammen mit dem von neuem eingeführten fremden Agens Giftwirkung verursache. Er lässt dabei die Frage offen, ob sich dieses Reaktionsprodukt gelöst in den Körpersäften vorfinde, oder an die Körperzellen verankert sei.

Einer schon mehr rein humoralen Auffassung nähert sich dagegen v. Pirquet (74), der das Charakteristische in der veränderten Wirkung einer wiederholten Seruminjektion oder einer wiederholten Applikation von Vakzine zwar ebenso wie Richet in einer Veränderung des Organismus sucht, sie auch auf Reaktionsprodukte desselben zurückführt, zugleich aber hervorhebt, dass die Erscheinungen der Überempfindlichkeit in ihrem zeitlichen Verhalten so sehr dem Verhalten bekannter Antikörper, z. B. der Präzipitine, gleichen, dass es wohl diesen ähnliche, wenn auch durchaus nicht gleichartige Antikörper seien, die die Überempfindlichkeit erklären. Wie erwähnt, hat ja v. Pirquet (72) geradezu postuliert, dass sie im Serum erscheinen und mit diesem auf einen neuen Organismus übertragen, bei diesem auf passivem Wege die Überempfindlichkeit erzeugen müssen.

Wolff-Eisner (108—117) bezog von vornherein die Erscheinungen der Überempfindlichkeit auf im Blut gelöste Antikörper und zwar schon wohl bekannte, nämlich die sogenannten Lysine. Bei einem beispielsweise für Bakterien überempfindlich gewordenen Organismus verursachen die durch die Erstinfektion gebildeten Bakteriolysine bei einer Zweitinfektion sofortige Auflösung der Bakterien, damit Freiwerden der in ihrem Leibe enthaltenen Endotoxine und rasches Einsetzen intensiverer Vergiftungssymptome. Wolff-Eisner wandte also die Endotoxinlehre von R. Pfeiffer zur Erklärung der Überempfindlichkeitssymptome an, die er im Sinne eines von ihm aufgestellten, ganz allgemein gültigen biologischen Gesetzes deutete.

Dasselbe soll darin bestehen, dass der Körper immer auf die Einführung körperfremden Eiweisses, mag es nun in Gestalt von Bakterien, tierischen Zellen aller Art, gelösten Eiweissstoffen des Blutes, Polleninhalt etc. an ihn herantreten, mit der Bildung spezifischer Lysine antwortet, die die betreffenden Bakterien (Bakteriolysine), oder Eiweisskörper (Albuminolysine) auflösen und die im Innern des Bakterienleibes bezw. des Eiweissmoleküls vorhandenen toxischen Substanzen freimachen. Diesem sehr vereinfachenden, andererseits aber auch sehr schematisierenden Standpunkt Wolff-Eisners hat sich jüngst v. Pirquet (77) im Anschluss an seine Vakzinations- und Revakzinationsstudien genähert, wenn er sagt: „Die naheliegendste Erklärung ist hierfür jedenfalls die Anwendung der Theorie R. Pfeiffers und seiner Schüler (Radziewski, Friedberger, Wolff-Eisner): Durch bakteriolytische Antikörper werden die Vakzineerreger gelöst, ihr Endotoxin wird freigemacht. Dieses bewirkt die Entzündungserscheinungen, je mehr Bakterien aufzulösen sind, desto mehr Endotoxin wird frei, desto grösser ist die Zone des vergifteten Gewebes um die Infektionsstelle." „Wir wollen die Pfeiffersche Endotoxinlehre als Grundgedanken festhalten, werden aber sehen, dass die Annahme von lytischen Antikörpern allein zur Erklärung aller Tatsachen nicht genügt."

Noch weiter schematisiert sind die Überempfindlichkeitstheorien durch Nicolle (66), dessen Theorie im übrigen wieder die engsten Berührungspunkte mit der Endotoxinlehre und den Vorstellungen v. Pirquets hat[1]).

---

[1]) Ich gebe die Nicollesche Theorie mit der sehr klaren Darstellung Doerrs wieder: Nicolle stellt sich vor, dass jedes Antigen, sei es nun eine Zelle, ein artfremder Eiweisskörper oder ein lösliches Gift (Toxin) im Organismus die Bildung von zwei Antikörpern veranlasst, eines Koagulins und eines Lysins, welche mit dem Antigen nach den Gesetzen der Kolloide reagieren. Er unterscheidet demnach: 1. Zytokoaguline (= Agglutinine) und Zytolysine. 2. Albuminokoaguline (= Präzipitine) und Albuminolysine (= Substances sensibilatrices von Gengou). 3. Toxinokoaguline (= Antitoxine) und Toxinolysine. Alle Erscheinungen der Immunität und Hypersensibilität sind auf die Wirkung von Koagulin und Lysin zu beziehen, und zwar in folgender Weise: Die Koaguline „kondensieren" (und zwar ohne Komplement) die Antigene und schützen so den Organismus. Die Lysine machen mit Hilfe der aktivierenden Komplemente aus den Antigenen (Zellen, Rohendotoxinen, Rohtoxinen) die wahren Gifte durch Lösung frei und vergiften daher den Körper. Da immer, auch im Normalserum, beide Stoffe vorhanden sind, so erfolgt stets zuerst eine Koagulation, dann Lyse. Der Endeffekt hängt einerseits von dem Dominieren und von der Konzentration einer Komponente, andererseits davon ab, ob das Antigen in leicht löslichem oder bereits koaguliertem Zustande eingeführt wird. Stürmische Lyse grosser Antigenmengen bedingt foudroyante Symptome, weil eben bedeutende Giftmengen plötzlich in Freiheit gesetzt werden (Anaphylaxie).

Wolff-Eisner kommt jedenfalls das Verdienst zu, dass er die Lehre von der Überempfindlichkeit mit seiner Annahme, dass jedes körperfremde Eiweiss zur Überempfindlichkeit führt, auf eine breite allgemeine physiologische Basis gestellt hat, so wenig man andererseits die Gefahr einer zuweit gehenden Simplifizierung und Schematisierung bei einem immerhin noch so wenig erforschten Phänomen verkennen darf.

Endlich hat man noch eine sogenannte Fermenttheorie [Vaughan und Wheeler (102), ausserdem Frey (9)] zur Erklärung der Überempfindlichkeitserscheinungen aufgestellt. Unter dem Einfluss der körperfremden Substanz soll sich ein spezifisches Ferment bilden, das bei einer Reinjektion den injizierten Eiweisskörper sofort spaltet und dadurch giftige Spaltungsprodukte aus ihm freimacht. Ich muss gestehen, dass ich abgesehen von dem Wort Ferment keinen Unterschied zu der Theorie Wolff-Eisners in dieser Theorie sehe.

Bewiesen dürfte jedenfalls durch die Studien über passive Erzeugung der Serumüberempfindlichkeit sein, dass im Blutserum gelöste spezifische Reaktionsprodukte die Ursache der Überempfindlichkeit sind. Wie aber des Näheren der Mechanismus der Überempfindlichkeit ist, darüber lassen sich noch keine Angaben machen. Es erscheint nicht unmöglich, dass es sich nicht um eine direkte Wechselwirkung zwischen diesen Reaktionsstoffen und dem eingeführten Eiweiss, Bakterium etc. handelt, sondern vielleicht um eine Beeinflussung der empfindlichen Körperzellen durch jene Reaktionsstoffe. Hierauf weist eben die Tatsache hin, dass nach Übertragung von Serum überempfindlicher Tiere sich diese Tiere erst nach einem gewissen Zeitraum (ca. 24 Stunden) überempfindlich erweisen.

Tatsache dürfte weiter sein, dass die Erscheinungen der Überempfindlichkeit hauptsächlich nervöser Natur sind, was sich z. B. in der stärkeren Wirkung der toxischen Substanzen bei intrazerebraler Applikation zeigt. In ähnlichem Sinne ist zu deuten die Beobachtung von Lemaire (52), der bei einer wiederholten Seruminjektion bei Kaninchen Hautnekrose an symmetrischen Körperstellen infolge einer Reinjektion beobachtete. Ebenso gehört hierher die Beobachtung Moros (61), der bei der perkutanen Tuberkulinreaktion eine Reaktion an einer symmetrischen Körperstelle sah und daraus auf die Mitbeteiligung des Nervensystems schliesst. Auch nach Wolff-Eisner ist das zentrale Nervensystem der Angriffspunkt des bei der Überempfindlichkeit in Wirksamkeit tretenden toxischen Prinzips.

Überempfindlichkeit und Immunität.

Der Begriff Überempfindlichkeit ist im Zusammenhang mit Immunitätsstudien (v. Behring) entstanden. Vergegenwärtigen wir uns

noch einmal das Charakteristische der Überempfindlichkeit, so besteht sie in einer rasch eintretenden Reaktion und in einer sehr intensiven Reaktion, die sich auch äussert bei relativ kleiner Dosis des injizierten toxischen Agens. Da wir nun gewohnt sind, in der Reaktion des Organismus auf das Eindringen körperfremder Substanzen durchaus nicht immer etwas Schädliches zu sehen, sondern im Gegenteil sie als etwas Nützliches, als den Ausdruck einer Abwehr zu betrachten, so liegt es nahe, die Überempfindlichkeit gegenüber lebenden Erregern als nützlich anzusehen und dies hat wiederum v. Behring als erster (vergl. oben S. 6) getan, und die Ausführungen Wolff-Eisners im Sinne der Endotoxinlehre bedeuten nur eine weitere Ausführung dieser Grundidee. Wir beobachten aber nun gerade bei Studien über Überempfindlichkeit gegenüber Bakterien eine sehr verhängnisvolle Seite dieses Phänomens, nämlich dann, wenn wir sehr grosse Dosen injizieren. Deshalb sagt Wolff-Eisner mit Recht, dass: „jeder auf Überempfindlichkeit beruhende Schutz eine zweischneidige Waffe ist, die wie jede auf Überempfindlichkeit beruhende Schutzaktion dem eigenen Körper gefährlich werden kann.“ Wie die Verhältnisse gegenüber Giften liegen, hat sehr klar Richet (90) ausgedrückt, wenn er schreibt: „Ainsi, quand un chien reçoit pour la première fois de la mytilo-congestine, son poids baisse énormément, tandis que s'il en reçoit une seconde fois, de deux choses l'une: ou il meurt en quelques heures, ou, après quelques heures de maladie, il se remet et ne paraît pas être affecté dans sa nutrition et sa santé.“

Also auch hier der Doppelcharakter der Überempfindlichkeit, wenn wir sie vom teleologischen Standpunkte aus einmal betrachten. Richet erklärt die Überempfindlichkeit aber geradezu als Bedingung für den Eintritt der Immunität, wenn er sagt: „L'anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie.“

Auch v. Pirquet (77) hat sich in ähnlichem Sinne über die Beziehung der Überempfindlichkeit zur Immunität geäussert, wenn er sagt: „Die Auffassung, dass die Antikörper, welche vor der Erkrankung schützen sollen, auch die Krankheit bedingen, klingt im ersten Augenblick absurd. Dies hat darin seinen Grund, weil wir gewöhnt sind, in der Erkrankung nur die Schädigung des Organismus, und im Antikörper lediglich antitoxische Substanzen zu sehen. Man vergisst zu leicht, dass die Krankheit nur ein Stadium in der Entwickelung der Immunität darstellt, und dass der Organismus vielfach nur auf dem Wege der Erkrankung zum Vorteil der Immunität gelangt“, und weiter: „die beschleunigte Reaktionsfähigkeit ist der bleibende Vorteil, den der Organismus durch das Überstehen der ersten Krankheit erlangt hat“.

Anmerkung: In einer während der Drucklegung dieser Arbeit erschienenen Publikation (vgl. Nachtrag) drückt Hamburger den Sphinxcharakter der Überempfindlichkeit in folgenden Worten aus: „Man hat bisher fast ausschliesslich nur einen Schaden in dieser Überempfindlichkeit gesehen. Es soll nun keineswegs geleugnet werden, dass dieser Zustand der Überempfindlichkeit oft tatsächlich einen Schaden für das betreffende Individuum bedeutet, ja gar nicht so selten die Veranlassung zum Tode wird. Anderseits aber kann leicht auf Grund klinischer Beobachtung und Überlegung einerseits, auf Grund von Tierexperimenten anderseits, gezeigt werden, dass bei, ja vielleicht sogar infolge der ‚Überempfindlichkeit' eine Ausheilung zustande kommt, beziehungsweise Immunität vorhanden ist."

Es sind sich also massgebende Forscher darüber einig, dass die Überempfindlichkeit unter gewissen Bedingungen einen Nutzen für den Organismus bedeutet, dass sie geradezu Ursache eines Schutzes ist, allerdings immer unter der Voraussetzung, dass der Angriff nicht zu massig ist. Da diese Bedingung wohl in der Regel für praktische Verhältnisse, d. h. für die Infektion mit lebendem Virus zutreffen wird, wird in praxi die Überempfindlichkeitsreaktion in der Regel wohl als ein nützliches Phänomen erscheinen.

Man hat sich aber trotzdem an dem Begriff „Antikörper" für die Bezeichnung der Reaktionsprodukte gestossen, die man anfangs postuliert, dann nachgewiesen hat als Ursache der Überempfindlichkeit. So meint Wolff-Eisner (108) z. B., dass es „unbedingt notwendig sei, eine Änderung der irreführenden Nomenklatur vorzunehmen", da man unter Antikörper doch nur die Stoffe verstehe, die eingeführte Substanzen unschädlich machen. „Man muss sich klar sein, dass es nichts zu tun hat mit dem Wesen der antitoxischen Immunität, wenn man das weiss, kann man den Namen gern in erweitertem Sinn gebrauchen." In diesem Sinn ist auch in der Tat der Begriff Antikörper längst eingeführt, wenn man z. B. an Agglutinine oder Hämolysine denkt, die gewiss nicht die Wirkung der Stoffe, mit denen sie reagieren, aufheben, und deshalb verstehen wir mit v. Pirquet (77) „unter Antikörpern alle jene Substanzen, welche die Träger der spezifischen Reaktionsveränderung sind, die der Organismus durch die Bekanntschaft mit irgend einer körperfremden Substanz erleidet."

Man hat sich aber auch an dem Begriff Überempfindlichkeit gestossen, da die Veränderung des Organismus, die zum Symptomenkomplex der Überempfindlichkeitsreaktion führt, so oft gerade die Ursache einer Immunität ist, oder man hat umgekehrt gesagt, der Schutz des Organismus infolge dieser charakteristisch veränderten Reaktionsfähigkeit des Organismus dürfe nicht als Immunität bezeichnet werden, da ja der Organismus „überempfindlich" sei, die Begriffe Überempfindlichkeit und Immunität „schreien" nach v. Pirquet (76) gegeneinander: „Wenn die Antikörper, die sich bei einem krankhaften

Prozesse bilden, keine schützende, sondern eine prädisponierende Wirkung für eine neuerliche Erkrankung haben, so ist es wohl nicht angemessen, den Zustand, der auf die erste Erkrankung folgt, Immunität zu nennen. Ich habe deshalb vorgeschlagen, hierfür den Ausdruck Allergie zu gebrauchen, der von allos und ergeia gebildet ist und nichts besagt, als veränderte Reaktionsfähigkeit. Allerdings ist er nicht identisch mit Überempfindlichkeit, sondern soll den grossen Komplex zusammenfassen, den wir heute unter „Immunitätsreaktionen" verstehen; der Ausdruck Immunität soll einen Unterbegriff davon bilden, er soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo der Organismus vollständige Unempfindlichkeit erworben hat." Ist nun mit diesem Ausdruck Allergie in der Tat etwas gewonnen? Ich glaube nicht, wenn er auch in seiner allgemeinen Fassung zunächst unverfänglicher und weniger präjudizierend erscheint. Ich möchte das an einem Beispiel klarmachen, mit dem ich den Inhalt des gesamten folgenden Kapitels vorausnehme: Der tuberkulöse Organismus hat seine Reaktionsfähigkeit gegenüber einer neuen Infektion mit Tuberkelbazillen, verglichen mit einem normalen Organismus, verändert; bei kleiner Dosis als Zweitinfektion beobachten wir Immunität, bei grosser Dosis Tod unter akuten Vergiftungserscheinungen. Der nach v. Pirquet „allergische" Organismus zeigt also im ersten Fall Unempfindlichkeit und im zweiten Fall Überempfindlichkeit. Nach v. Pirquet soll nun der Symptomenkomplex, den wir nach der Zweitinfektion beobachten, den Ausdruck bestimmen, den wir für die nähere Spezialisierung der Reaktionsveränderung anwenden; das könnte aber den Unkundigen leicht zu der Annahme auch prinzipiell verschiedener Ursachen für die unseren Sinnen so grundverschieden erscheinenden Symptome führen. In beiden Fällen aber ist es gerade die durch v. Pirquet so musterhaft studierte intensivere Reaktionsfähigkeit des Organismus, die in dem einen Fall die Unempfindlichkeits-, im anderen Fall die Überempfindlichkeitserscheinungen hervorruft. Das Charakteristische ist in beiden Fällen die rasche, heftige Reaktion, nur dass sie bei schwacher Zweitinfektion keine sinnfälligen Erscheinungen verursacht. Die Ursache des Todes im einen Fall, des ausgesprochenen Schutzes im anderen Fall mit dem etwas blassen Begriff Allergie zu bezeichnen, scheint mir das Charakteristische in dem Wesen der Änderung des Organismus zu verwischen. Wenn wir nur die Folgen der Reaktion im gegebenen Fall für unsere Begriffsbildung zugrunde legen, dann machen wir dieselbe von einem Moment abhängig, das willkürlich sehr veränderlich ist. Mir scheint gerade die eigenartige Veränderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus, die sich bei einer grossen Dosis in verstärkter Reaktion, bei geringer Dosis in

scheinbarer Unempfindlichkeit äussert[1]), durch den Ausdruck Überempfindlichkeit noch am besten wiedergegeben zu sein. Mir erscheint es wenigstens zweckmässiger, den Begriff zuzuspitzen auf die Art der Zustandsänderung, die der Organismus erfahren hat, als nur ganz allgemein der Tatsache einer solchen Ausdruck zu geben und ihre nähere Spezifizierung von den individuell so verschiedenen Sinneseindrücken abhängig zu machen, die wir im gegebenen Fall erhalten.

Für mein Empfinden können die Begriffe Überempfindlichkeit und erhöhte Widerstandsfähigkeit oder Immunität selbst ohne genaue Kenntnis dessen, was wir über Bedeutung der Überempfindlichkeit schon wissen, im Kopf eines biologisch denkenden Menschen leicht beieinanderwohnen. Ja sie fordern ganz unwillkürlich durch die biologischen Vorstellungsreihen, die sich an den Begriff Überempfindlichkeit anschliessen, zu ihrer kausalen Vereinigung geradezu auf. Das hat v. Pirquet (77) selbst am treffendsten ausgedrückt, wenn er in seiner wertvollen Studie über Vakzination und Revakzination sagt: „Die genaue Beobachtung der Revakzinationsformen, die ja den meisten Ärzten leicht möglich ist, ist ein geeignetes Mittel, um einen aktiven Glauben an den Wert der Schutzpockenimpfung zu gewinnen."

II.

Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität.

Wir sprachen oben von der Empfindlichkeit tuberkulöser Individuen gegenüber dem Tuberkulin, ein Phänomen, das wir ebenfalls zusammen mit v. Behring, Löwenstein, v. Pirquet u. a. als eine spezifische Überempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin deuteten. Wir beobachten aber nun bei tuberkuloseinfizierten Individuen nicht nur eine Überempfindlichkeit gegen das Gift des Tuberkelbazillus, gegen das Tuberkulin, sondern auch gegen den Tuberkelbazillus selbst. Diese Beobachtung steht in engem Zusammenhang mit den Studien über die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. v. Behring hat (vergl. meine Abhandlung in Bd. IV dieser Zeitschrift [93]) zuerst gezeigt, dass es im Experiment möglich ist, Rinder durch Einspritzung von schwachvirulenten Tuberkelbazillen gegen schwere, für Kontrollrinder tödliche Infektionen mit starkvirulentem Virus zu immunisieren. Gelegentlich dieser Immunitätsstudien machten wir nun eine interessante Beobachtung: Wenn wir den immunisierten Rindern zusammen mit nicht vorbehandelten Kontrollrindern eine grosse Dosis eines stark virulenten Tuberkelbazillenstammes

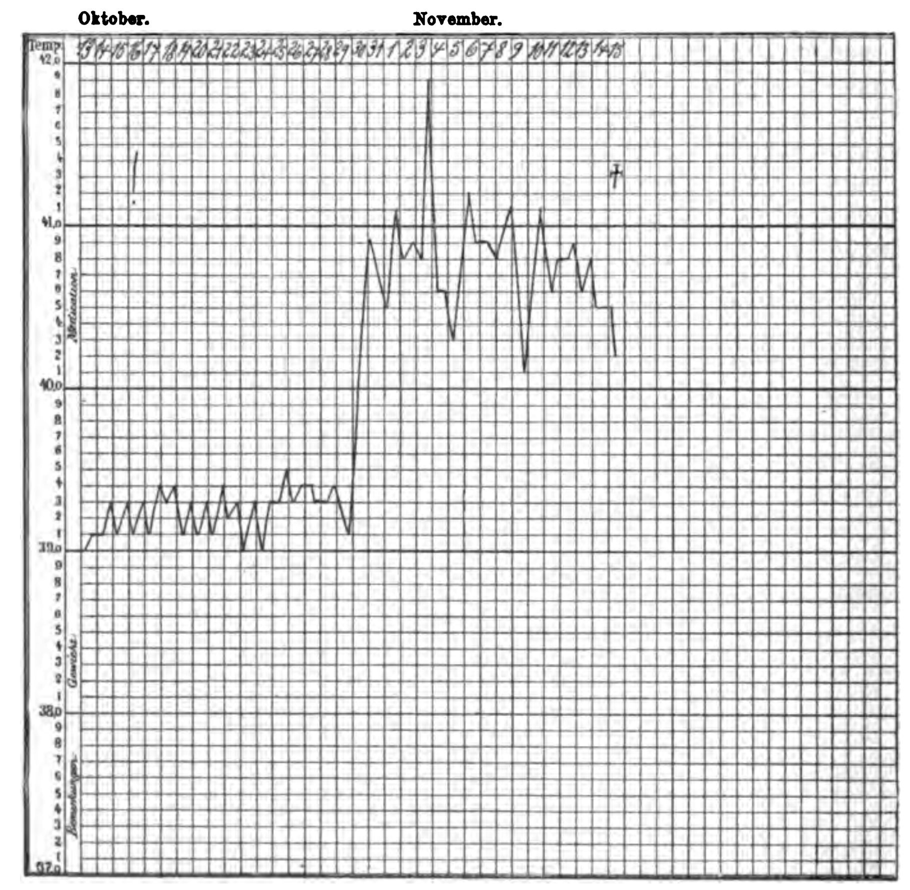
[1]) Denn die Unempfindlichkeit ist ja nur eine scheinbare. Tatsächlich müssen wir auch bei den kleinen Dosen eine heftigere Reaktion annehmen, als in der Norm besteht, nur dass sie unseren Sinnen nicht erkennbar ist.

injizierten, so zeigten unmittelbar nach der Einspritzung die Kontrolltiere in der Regel keine Reaktion, während bei den immunisierten Rindern die heftigsten Reaktionen auftraten (hohes Fieber, allgemeine Abgeschlagenheit etc.) — Reaktionen, die manchmal das Leben des Versuchstieres zu bedrohen schienen. Nach einiger Zeit aber änderte sich das Bild. Während bei den immunisierten Rindern die Erscheinungen zurückgingen, um einem allmählichen völligen Wohlbefinden zu weichen, entwickelte sich bei den Kontrollrindern nach einem mehr oder weniger langen Inkubationsstadium ein Infektionsfieber, das sich immer mehr verstärkte, bis das Tier nach drei bis vier Wochen an einer Miliartuberkulose endete.

Im Heft 5 der Beiträge zur experimentellen Therapie (16) sind eine Reihe in diesem Sinn sehr instruktiver Kurven mitgeteilt, ein Teil derselben sei hier wiedergegeben.

(In den nachfolgenden Kurven bedeutet ! Tag der Infektion.)

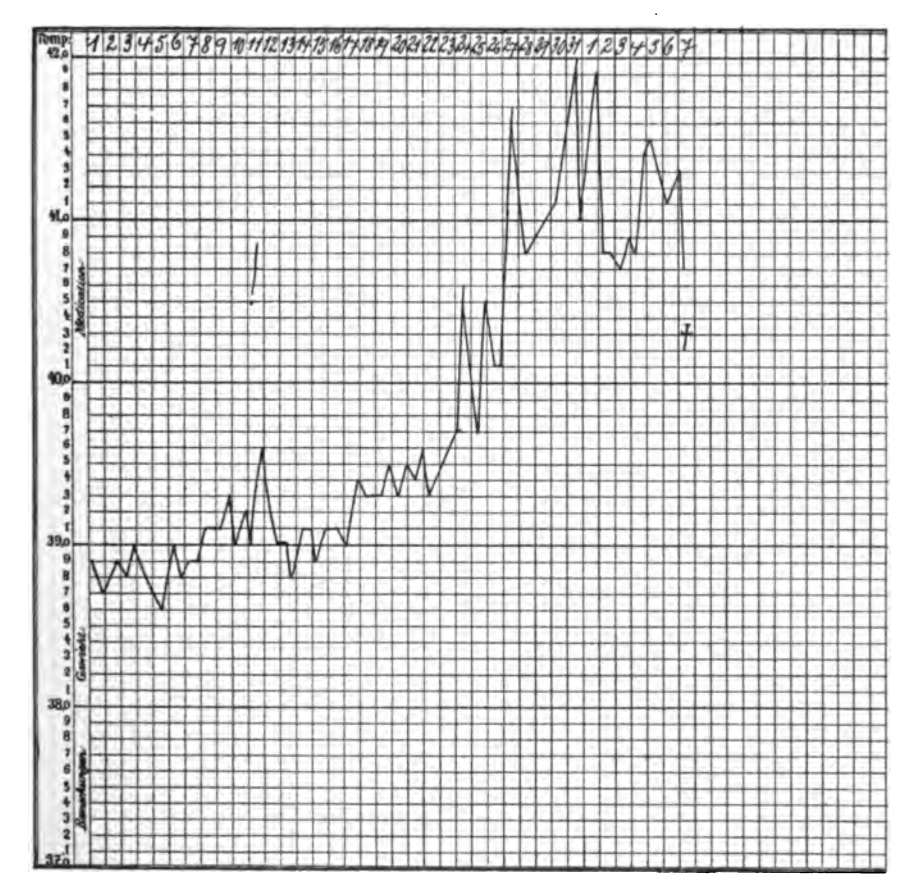
Rd. Nr. 21. Nicht immunisiert.



Als Typus der Temperaturkurven eines nicht vorbehandelten, d. h. nicht immunisierten, mit hochvirulenten Rindertuberkelbazillen infizierten Rindes kann die vorstehende Kurve des Tieres Nr. 21 gelten: Nach einem längeren Inkubationsstadium Beginn des Fiebers und schliesslicher Ausgang in Tod an Miliartuberkulose. Ganz ähnlich

Rd. Nr. 19. Nicht immunisiert.

Oktober November



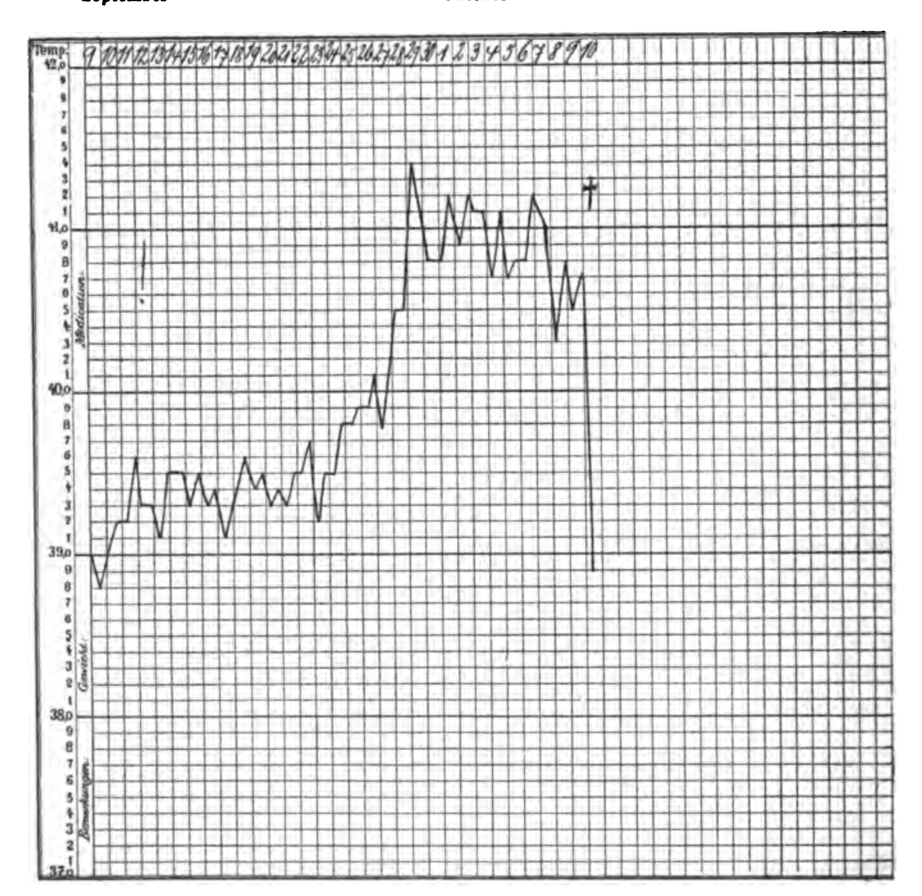
sind die Kurven der ebenfalls nicht immunisierten Rinder Nr. 19 und 15, die an den bezeichneten Tagen mit rindvirulentem Tuberkulosevirus infiziert wurden.

Interessant ist nun ein Vergleich der folgenden Kurven der Rinder 45, 17 und 20. Alle drei Rinder sind am gleichen Tage (31. I. 1901) mit der gleichen Dosis (0,0025 g) einer hochvirulenten Rindertuberkulosekultur intravenös infiziert worden. Die Rinder 17

und 20 sind immunisierte, vorbehandelte Rinder, das Rind 45 ist das Kontrolltier. Wir sehen hier **sofortige** Reaktionen bei den immunisierten Rindern, dann Abklingen der Erscheinungen und Rückkehr zum normalen Zustand; bei dem Kontrolltier dagegen Beginn mässigen Fiebers nach einem Inkubationsstadium von einer Woche und nach

Rd. Nr. 15. Nicht immunisiert.

September **Oktober**



Verlauf weiterer acht Tage Einsetzen heftiger Fieberbewegungen und unaufhaltsames Fortschreiten des Fiebers bis zu dem am 20. Februar erfolgten Tode (Miliartuberkulose).

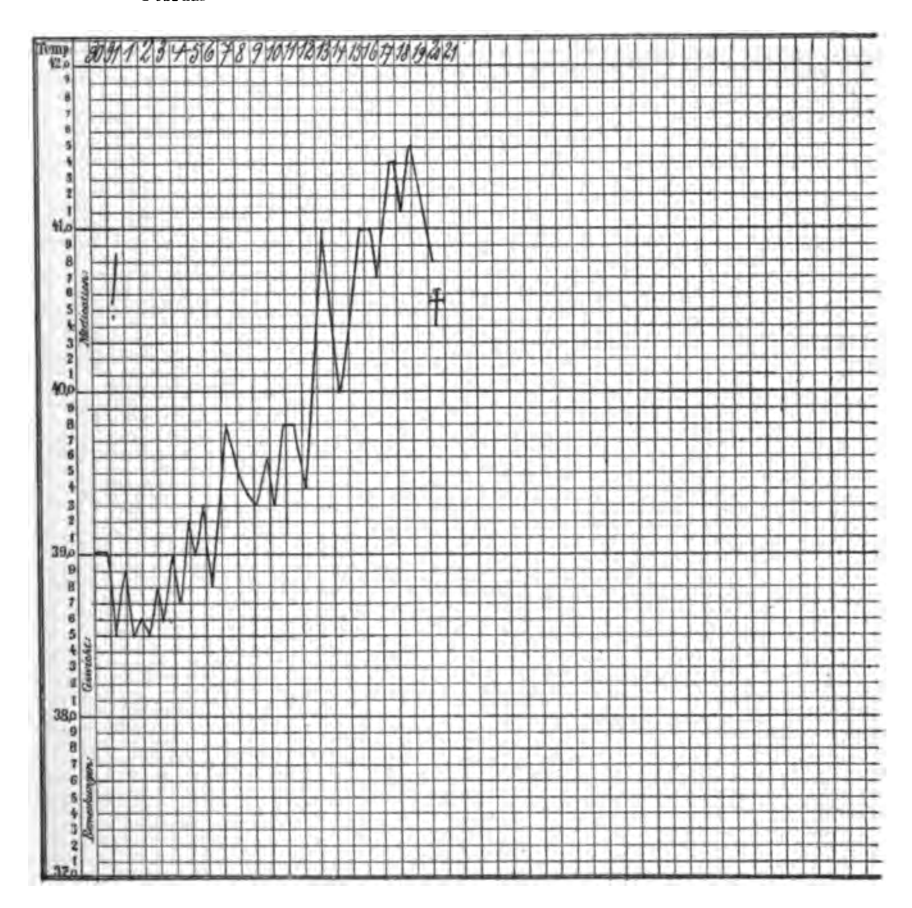
Bei dem Kontrollrind 42 (vgl. die dann folgenden Kurven) beobachteten wir nach einem Inkubationsstadium von ca. 14 Tagen Einsetzen lebhafter Fieberbewegungen bis zu dem am 7. Februar erfolgten Tode an Miliartuberkulose, während das immunisierte Rind 10

nach anfänglicher lebhafter Reaktion die Infektion überstand. (Infektion mit 0,025 g Rindertuberkulosekultur).

In gleichem Sinne sprechen dann noch die Kurven von Rind 40 und 11, die am 13. Januar mit 0,025 g einer stark virulenten vom Menschen stammenden Kultur injiziert wurden. Auch hier wiederum

Rd. Nr. 45. Nicht immunisiert.

Februar

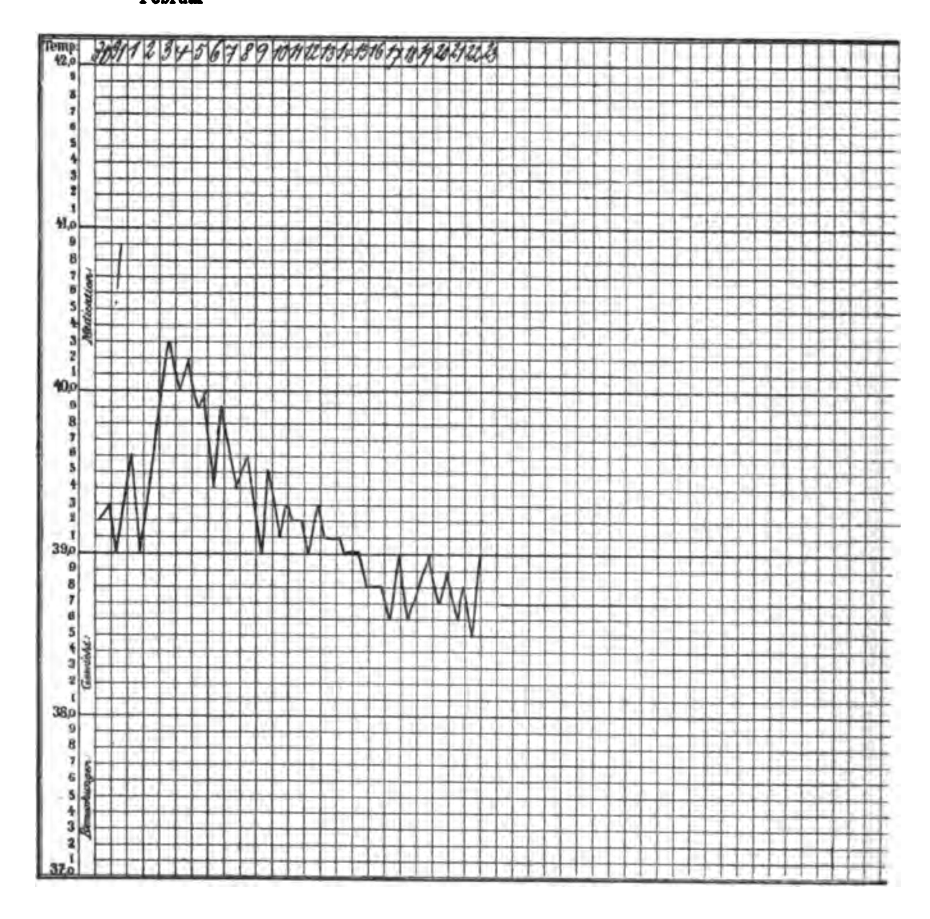


beobachteten wir ein Inkubationsstadium von etwa einer Woche bei dem Kontrolltier, dann Einsetzen hohen Fiebers, das allerdings in diesem Falle nicht den Tod des Tieres veranlasste, da es sich um eine Menschentuberkulosekultur handelt; deshalb findet auch beim Kontrolltier allmählicher Rückgang der hohen Temperatur zur Norm statt; bei Rind 11 dagegen beobachteten wir wieder eine lebhafte Reaktion unmittelbar nach der Infektion, die dann bald zur Norm zurückkehrt.

In allen Kurven beobachteten wir also dasselbe Phänomen, das sich auch bei anderen Beobachtungen noch vielfach wiederholt hat: Bei den immunisierten Tieren schnell einsetzende heftige Reaktion und Ausgang in Heilung, bei den Kontrollen allmähliche typische Entwickelung des Infektionsprozesses, der schliesslich zum Tode führt.

Rd. Nr. 17. Immunisiert.

Februar



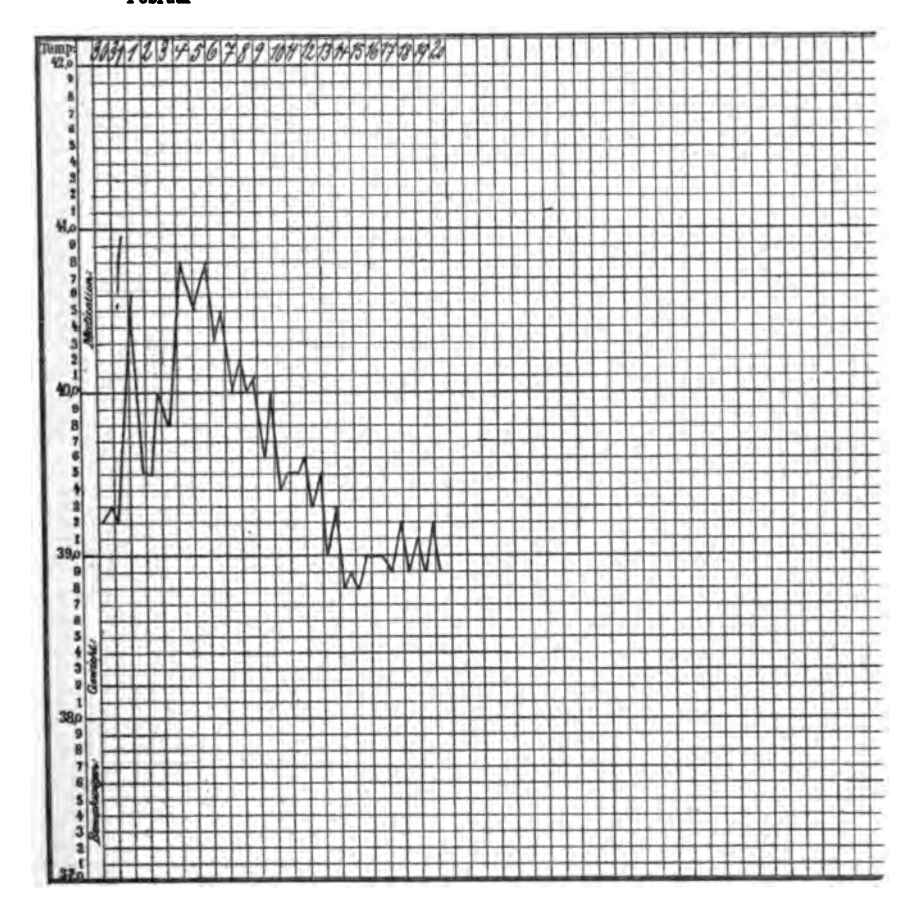
Wir beobachteten also eine sehr ausgesprochene Immunität bei den vorbehandelten Tieren, denn sie vertragen Tuberkulosevirus in vielfach tödlicher Dosis — und doch gleichzeitig Symptome dafür, dass diese Tiere in gewissem Sinne eine stärkere Empfindlichkeit gegen das eingespritzte Virus, eine Art Überempfindlichkeit, haben. Wir konnten diese Überempfindlichkeit in noch drastischerer Weise demonstrieren, wenn wir als Infektionsvirus vom Huhn stammende Tuberkelbazillen

nahmen. In Dosen von 2 Zentigramm töteten Hühnertuberkelbazillen immunisierte Rinder in 4—5 Stunden. Diese intensivere Wirkung hängt vielleicht mit einer leichteren Auflösbarkeit dieser Bazillenstämme zusammen.

Ich bin nun geneigt, diese Überempfindlichkeit nicht nur als ein Begleitsymptom der Immunität anzusehen, sondern in derselben die

Rd. Nr. 20. Immunisiert.

Februar

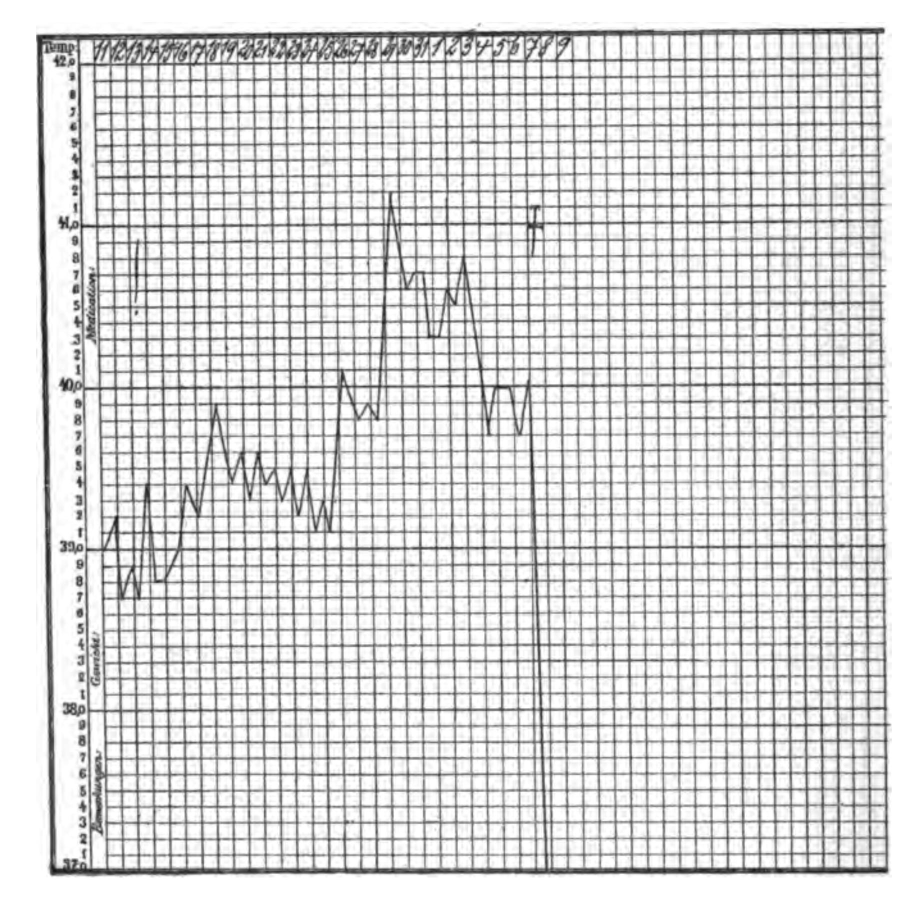


Ursache oder wenigstens eine der Ursachen der willkürlich erzeugten Immunität zu erblicken. Zu dieser Überzeugung haben mich insbesondere Erfahrungen an Meerschweinen geführt.

Bereits im Jahre 1891 hat Koch (46) mitgeteilt, dass das tuberkulöse Meerschwein auf eine erneute Infektion mit Tuberkulosevirus anders reagiert als das gesunde Tier. Koch drückt sich hierüber folgendermassen aus:

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbazillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet. Aber

Rd. Nr. 42. Nicht immunisiert.



ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar

beschränkt sich dies nicht auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5—1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, dass die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schliesslich abgestossen, und es bleibt dann eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne dass die benachbarten

Rd. Nr. 10. Immunisiert.



Januar Februar

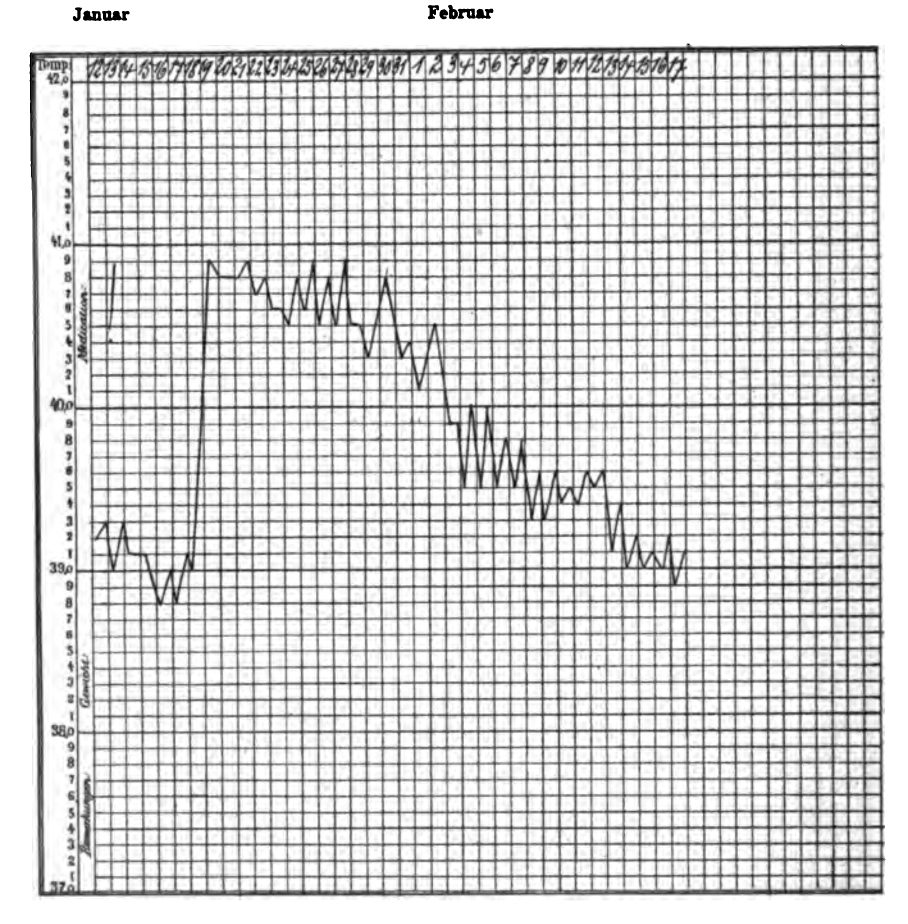
Lymphdrüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbazillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden, als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens."

In ähnlicher Richtung gehende Beobachtungen sind auch von Arloing (2), Deutsch (33), Bail (7—10) und Weleminsky (106) gemacht worden. Es erweisen sich also solche Tiere gegen eine erneute Infektion, eine „Superinfektion", in gewissem Sinne immun.

Ich hatte nun Gelegenheit eine Versuchsserie zu beobachten, die besonders klar das Nebeneinanderbestehen von Überempfindlichkeit und Immunität bei tuberkulösen Meerschweinen demonstriert, und konnte gleichzeitig dabei einige Erfahrungen sammeln, die zur Aufklärung dieser eigentümlichen Immunität vielleicht geeignet sein dürften. Die Tabelle auf Seite 36 möge diese Versuchsreihe illustrieren.

Rd. Nr. 40. Nicht immunisiert.

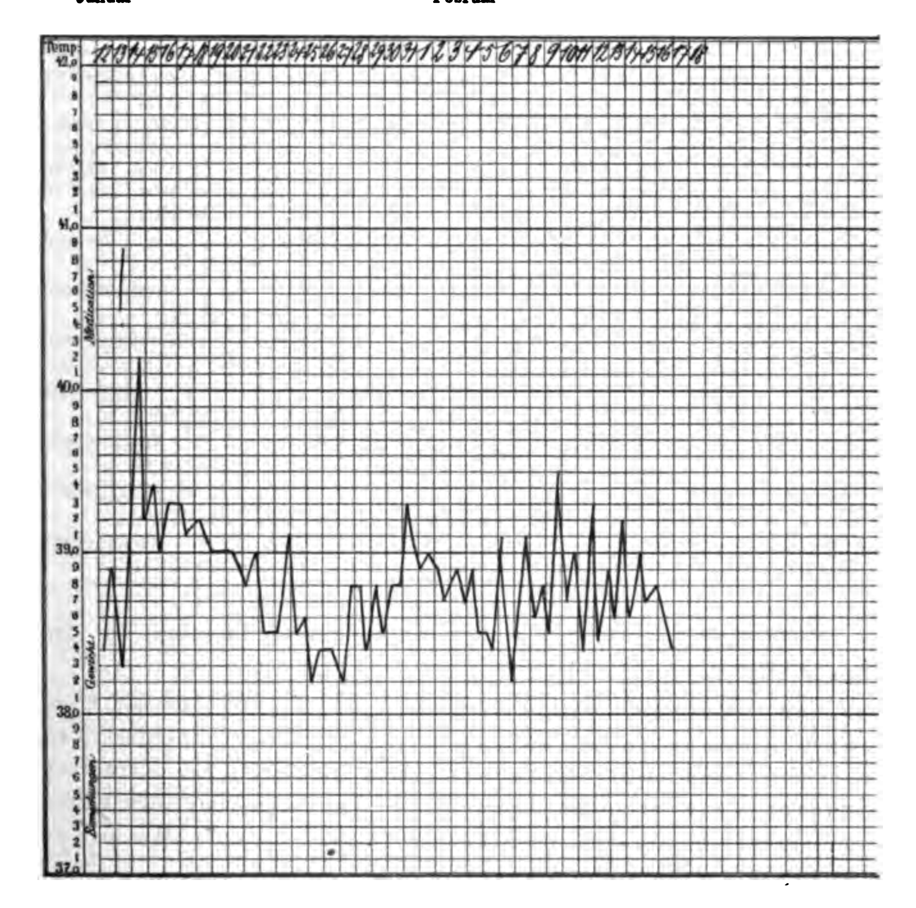
Januar Februar



Ich infizierte am 5. Oktober 1905 eine Anzahl Meerschweine mit 1 dmg unserer vom Menschen stammenden Kultur Nr. 1, nachdem diese Dosis 24 Stunden lang in Kontakt mit Drüsensubstanz normaler Meerschweine gewesen war. Die Versuchsreihe wurde angestellt, um die Angabe Bartels nachzuprüfen, dass Lymphdrüsen einen abschwächenden Einfluss auf Tuberkelbazillen haben. Die Versuchsreihe lieferte in dieser Richtung keine Entscheidung, da die Kontrolltiere

zu diesem Versuch an anderweitigen Infektionen frühzeitig verendeten. Immerhin scheint mir im Sinne Bartels zu sprechen, dass die infizierten Meerschweine noch Ende Juli 1906 unter ganz erheblicher Gewichtszunahme sich am Leben befanden. Sie zeigten von der In-

Rd. Nr. 11. Immunisiert.



fektion ein kleines trockenes Geschwür und enorm vergrösserte (bis kirschgrosse) subkutane Lymphdrüsen.

Diese Meerschweine infizierte ich am 31. Juli 1906 mit Ausnahme eines Tieres (Nr. 1) mit einer enormen Dosis (2 cg) unserer hochvirulenten vom Rinde stammenden Kultur Nr. 18. Die gleiche Dosis erhielt das frische Kontrolltier Nr. 6, eine 4 mal kleinere Dosis ebenfalls subkutan das Kontrolltier Nr. 7 und endlich 20 mal kleinere Dosen die Kontrollmeerschweine 8, 9 und 10.

Versuchsreihe 1.

M. Nr.	Erste Infektion am 5. X. 05 mit:	Zweite Infektion am 31. VII. 06 mit:	Ergebnis
1	0,0001 g Tb. 1 sk.[1])	—	† 18. II. 07 ausgedehnte Tuberkulose.
2	„	0,02 g Tb. 18 sk.	† 1. VIII. 06 mässig ausgedehnte Tuberkulose; Oedem an der Infektionsstelle, Exsudate in den Körperhöhlen.
3	„	„	† 14. II. 07 enorm ausgedehnte Tuberkulose; Kavernen in d. Lungen, in der Leber und in den Drüsen.
4	„	„	† 15. II. 07 ähnl. Befund wie M 3.
5	„	„	† 1. III. 07 ähnl. Befund wie M 3.
6	—	„	† 21. VIII. 06 mässig ausgedehnte Tuberkulose.
7	—	0,005 g Tb. 18 sk.	† 6. IX. 06 ausgedehnte Tuberkulose.
8	—	0,001 g Tb. 18 sk.	† 2. X. 06 ausgedehnte Tuberkulose.
9	—	„	† 30. IX. 06 ausgedehnte Tuberkulose.
10	—	„	† 5. X. 06 ausgedehnte Tuberkulose.

Betrachten wir zunächst den Erfolg dieser Infektion bei den Kontrolltieren.

Das Kontrolltier Nr. 6 verendete nach drei Wochen an einer mässig ausgedehnten Tuberkulose unter enormem Gewichtsverlust. Bei den übrigen, aber mit kleineren Dosen infizierten Meerschweinen entwickelte sich ebenfalls das typische Bild einer Impftuberkulose und sie starben sämtlich nach fünf bezw. acht bis neun Wochen an ausgedehnter Tuberkulose.

Ganz anders war der Verlauf bei den schon tuberkulösen Meerschweinen 2—5.

Das Meerschwein Nr. 2 verendete schon nach 24 Stunden unter starkem Temperaturabfall. An der Injektionsstelle fand sich ein sulziges Ödem, in den Körperhöhlen seröse Exsudate. Als Residuum der Infektion vom 5. X. 05 fand sich eine mässig ausgedehnte Tuberkulose der inneren Organe. Die Meerschweine 3, 4 und 5 reagierten

---

[1]) sk. = subkutan.

mit lebhaftem, mehrere Tage andauerndem Fieber und starkem Gewichtsverlust, so dass ich ebenfalls akuten Tod fürchtete. Sie erholten sich aber allmählich und fingen nach 14 Tagen wieder an, stark an Gewicht zuzunehmen. An der Infektionsstelle bildeten sich Geschwülste, die auffallende Neigung zu rascher Erweichung zeigten. Bei zweien der Tiere öffnete ich die Abszesse, welche einen dünnflüssigen Tuberkelbazillen enthaltenden Eiter enthielten. Die Veränderungen an der zweiten Infektionsstelle bildeten sich bis auf einen etwa bohnengrossen weichen Knoten zurück. Die dieser Infektionsstelle benachbarten Drüsen, die bereits von der ersten Infektion her geschwollen waren, vergrösserten sich unter dem Einfluss der zweiten Infektion noch etwas und zeigten ebenfalls eine eigentümliche Neigung zu Erweichungen und Abszedierungen.

Die Meerschweine 3, 4 und 5 begannen dann von Anfang Februar ab stark an Gewicht abzunehmen und starben an den bezeichneten Daten an einer enorm ausgedehnten Tuberkulose aller Organe. Besonders bemerkenswert war die Neigung in allen tuberkulösen Organen zur Höhlenbildung. Es fanden sich nussgrosse Kavernen nicht nur in den Lungen, sondern auch erbsen- und bohnengrosse, glattwandige, mit schmierigem Inhalt gefüllte Höhlen in der Leber und in den subkutanen Drüsen. An der Stelle der Infektion vom 31. VII. 06 fanden sich kleine, mikroskopisch bazillenfreie Abszesse.

Nun hatte ich aus der ersten Versuchsreihe vom 5. X. 05 noch ein Meerschwein (Nr. 1) konserviert, ohne an ihm die zweite Infektion ausgeführt zu haben. Dieses Meerschwein starb am 18. II. 07, im wesentlichen also zu derselben Zeit wie die zum zweitenmal infizierten Meerschweine. Die Tuberkulose war bei ihm nicht ganz so ausgedehnt, als bei den Tieren 2, 3 und 4, auch die Kavernenbildung nicht so ausgesprochen, aber in den Lungen und Drüsen auch vorhanden.

Es waren also die Meerschweine 3, 4 und 5 auf Grund der ersten exquisit chronischen Infektion zum mindesten relativ, ja fast absolut immun gegen die schwere Infektion vom 31. VII. 06; denn das Kontrolltier Nr. 6 starb an dieser Infektion schon nach drei Wochen, das mit viermal kleinerer Dosis infizierte Tier 7 nach fünf Wochen, und die mit 20 mal kleinerer Dosis infizierten Meerschweine nach acht bezw. neun Wochen, während die vorbehandelten Tiere erst nach sieben bis neun Monaten verendeten und zwar offenbar infolge der ersten Infektion. Das beweist der Vergleich mit dem nur einmal infizierten Tier Nr. 1. Diese Immunität fand sich zu einem Zeitpunkt, wo gegen eine Superinfektion gleichzeitig eine ausgesprochene Überempfindlichkeit bestand. Das zeigte sich in der

heftigen Reaktion auf die Infektion von 31. VII. 06 bei den Meerschweinen 3, 4 und 5 und in der sogar zum Tode führenden Überempfindlichkeit des ebenso vorbehandelten Meerschweins Nr. 2.

Eine ähnliche, wenn auch kleinere Versuchsreihe habe ich in Buenos-Aires angestellt. Bald nach meiner Ankunft, in den ersten Tagen des Mai 1907, infizierte ich zwei Meerschweine mit $^{1}/_{2}$ cg einer vom Menschen stammenden Tuberkulosekultur und zwar eines subkutan, das andere intraperitoneal. Am 10. Juli infizierte ich die in ausgezeichnetem Ernährungszustand befindlichen Tiere zusammen mit einem Kontrolltier zum zweitenmal mit 1 cg einer vom Menschen stammenden Kultur (einem anderen Stamm). Das intraperitoneal vorbehandelte Tier starb nach 24 Stunden infolge dieser Infektion, offenbar wiederum infolge einer typischen Überempfindlichkeit. Das Kontrolltier starb nach neun Wochen an einer sehr ausgedehnten Tuberkulose aller Organe. An der Infektionsstelle befand sich ein nussgrosser käsiger Knoten, der sich nach aussen geschwürig geöffnet hatte. Das in gutem Ernährungszustande befindliche, zweimalig infizierte Meerschwein wurde am gleichen Tage getötet und mit einer mässigen Tuberkulose der inneren Organe behaftet gefunden. An der Stelle der zweiten Infektion befand sich ein erbsengrosser Abszess mit weichem, dünnflüssigem Inhalt, in dem sich ganz spärliche Tuberkelbazillen fanden. Besonders bemerkenswert erscheint mir, dass die dieser zweiten Infektionsstelle benachbarten Drüsen nur eine Spur markig geschwollen waren, dagegen keine Verkäsung oder nekrotische Herde im Innern aufwiesen, ein Befund, den man sonst bei einer so intensiven Infektion nicht zu vermissen pflegt und der in diesem speziellen Fall auch bei dem Kontrolltier nicht fehlte.

Endlich konnte mir aus seinem Versuchsmaterial Herr Dr. Siebert, als ich ihm nach meiner Rückkehr aus dem Ausland von diesen Ergebnissen Mitteilung machte, gleich eine Anzahl Meerschweinprotokolle demonstrieren, die im gleichen Sinne sprechen, d. h. in dem Sinne, dass man unter geeigneten Bedingungen bei tuberkulösen Meerschweinen eine Immunität gegen eine neue von aussen kommende Infektion nachweisen kann. Es sind diese Versuchsreihen in ähnlicher Weise wie die oben angeführte Versuchsreihe 1 angestellt, d. h. es sind hier nicht nur Kontrolltiere für die zweite Infektion, sondern auch, was mir besonders wichtig erscheint, für die erste Infektion vorhanden.

Versuchsreihe 3.

Meersch. Nr.	Gewicht	1. Infektion	2. Infektion	Schicksal des Tieres	Sektionsbefund
282 w [1]) Kontrolltier zur ersten Infektion.	520	8. IV. 07 1/2 mg 1 Jahr alten Bovovakzin sk. links vorn.		Getötet 28. XI. 07 Gewichtsverhältnisse kompliziert durch Gravidität.	Links vorn verkäsende Lokaltuberkulose. Tuberkulose der Axillar- und Bronchialdrüsen. Geringe Lungentuberkulose.
287 m	205	„	28. XI. 07 1 mg frischer Bovovakzin sk. links hinten.	Getötet 29. III. 08 Gewichtszunahme nach der ersten Infektion 465 g, nach der zweiten Infektion 85 g.	Links vorn verkäsende Lokaltuberkulose. Tuberkulose der Axillardrüsen, links hinten glatt, Kniefaltendrüsen geschwollen, in den Lungen 3 vereinzelte graue Herde.
447 w Kontrolltier zur zweiten Infektion.	350	—	28. XI. 07 1 mg frischer Bovovakzin sk. links hinten.	† 22. II. 08. Gewichtszunahme 25 g.	Trockenes Geschwür links hinten. Subkutane Drüsen unter der Haut bohnengross verkäst. Milz enorm vergrössert, granuliert (Gewicht 9,5 g), Lungen vollkommen durchsetzt mit tuberkulösen Herden.

Die erste Infektion hat eine sehr langsam verlaufende chronische Tuberkulose erzeugt (siehe Kontrolltier 282), entsprechend der Tatsache, dass ein bereits ein Jahr alter Bovovakzin zur Infektion benutzt war, wobei übrigens bemerkenswert ist, dass dieser noch nach einem Jahre virulente Tuberkelbazillen enthielt.

Die zweite Infektion (siehe Kontrolltier 447) war entsprechend der Verwendung eines frischen, nur einen Tag alten Bovovakzins bedeutend schwerer. Ich möchte an dieser Stelle besonders darauf aufmerksam machen, dass das Abwiegen der Milz, das wir nach den Anweisungen Exzellenz von Behrings im hiesigen Institut immer vornehmen, für die Beurteilung der Intensität der tuberkulösen Milzinfektion sehr geeignet ist. Die zweite Infektion führte also, wie das Kontrolltier 447 zeigt, nach ca. drei Monaten zum Tode an Tuberkulose.

Das zweimal infizierte Meerschwein 287, das noch einen Monat später als das Kontrolltier 447 getötet wurde, hatte eine ge-

1) w = weibliches Tier; m = männliches Tier.

ringe Tuberkulose, die man mit Recht wohl allein auf die erste Infektion (vom 8. IV. 07) beziehen kann, da bei dem zu dieser Infektion gehörigen Kontrolltier die Läsionen eher schwerer waren, als bei dem zweimal infizierten Meerschwein 287. Lokal war nach der zweiten Infektion bei Meerschwein 287 nichts nachzuweisen, mit Ausnahme einer Schwellung der Kniefaltendrüsen; wenn überhaupt, so hat die zweite Infektion in den inneren Organen nicht erkennbare Läsionen bei Meerschwein 287 hervorgerufen.

Es besass also Meerschwein 287 eine erhebliche Immunität gegen eine nachfolgende schwere Infektion offenbar infolge der von der ersten schwachen Infektion herrührenden Tuberkulose. Auf Überempfindlichkeitserscheinungen wurde bei der zweiten Infektion nicht besonders geachtet.

Versuchsreihe 4.

Meersch. Nr.	Gewicht	1. Infektion	2. Infektion	Schicksal des Tieres	Sektionsbefund
380 w Kontrolltier zur ersten Infektion.	250	28. VIII. 07 2 mg 2 Monate alten karbolsäurebehandelten Bovovakzins sk. links vorn.		† 28. III. 08 210 g Gewichtszunahme.	Bohnengrosser verkäster Knoten links vorn, bohnengrosse verkäste Axillar- u. Kniefaltendrüsen, geschwollene Zervikaldrüsen, in den Lungen einzelne graugelbliche stecknadelkopfgrosse Herde, Milz vergrössert, einzelne nekrotische Herde (Gewicht: 3,5 g). Leber einzelne nekrotische Stellen.
378 m	260	„	12. XII. 07 1 mg 2tägiger Bovovakzin sk. rechts vorn.	Getötet 28. III. 08 440 g Gewichtszunahme nach der ersten, 135 g nach der zweiten Infektion.	Bohnengrosser käsiger Knoten links vorn, rechts vorn glatt, Axillar- u. Kniefaltendrüsen geschwollen, erstere links im Zentrum nekrotisch, Lungen ganz vereinzelte graue stecknadelkopfgrosse Herde. Milz granulierte Oberfläche, etwas vergrössert (0,7 g Gewicht). Leber normal.

Meersch. Nr.	Gewicht	1. Infektion	2. Infektion	Schicksal des Tieres	Sektionsbefund
437 w Kontrolltier zur zweiten Infektion.	310	—	12. XII. 07 1 mg 2 tägiger Bovovakzin sk. rechts vorn.	Getötet 28. I. 08 Gewichtsverhältnisse kompliziert durch Gravidität.	Trockenes Geschwür rechts vorn. Axillar- und Kniefaltendrüsen bohnengross verkäst. Zervikal- und Bronchialdrüsen geschwollen. Milz stark vergrössert, mit nekrotischen Herden durchsetzt (Gewicht 5,5 g), Leber zahlreiche nekrotische Herde, Lungen mässig reichliche graue linsengrosse Herde.
443 m Kontrolltier zur zweiten Infektion.	330	—	„	Getötet 28. I. 08 5 g Gewichtszunahme.	Derselbe Befund wie bei Meerschwein 437, nur sind die Lungenherde etwas reichlicher.
464 m Kontrolltier zur zweiten Infektion.	245	—	„	† 19. II. 08 50 g Gewichtszunahme.	Geschwür rechts vorn, überall bohnengrosse verkäste Drüsen unter der Haut. Milz stark vergrössert, von Herden durchsetzt (Gewicht 7 g), Leber zerstreute nekrotische Herde. Lungen vollkommen durchsetzt m. graugelblichen Herden.

Die erste Infektion hat entsprechend der Verwendung eines älteren und dazu noch mit Karbolsäure abgeschwächten Bovovakzins eine sehr chronische, langsam verlaufende Tuberkulose erzeugt (siehe Kontrolltier 380); denn selbst sieben Monate nach der Infektion war der tuberkulöse Prozess bei Meerschwein 380 noch sehr beschränkt; das Tier ist auch nicht an Tuberkulose verendet (die Todesursache konnte nicht festgestellt werden).

Bedeutend schwerer war die zweite Infektion; denn die nach $1^1/_2$ Monaten getöteten Kontrolltiere 437 und 443 hatten bereits bedeutend schwerere Tuberkulose als Nr. 380 sieben Monate nach der schwächeren ersten Infektion. Besonders aber demonstriert das Kontrolltier 464 die Schwere der zweiten Infektion; sie hat nach etwas über zwei Monaten zum Tode an ausgedehnter Tuberkulose geführt.

Diese zweite schwere Infektion hatte das schon tuberkulöse Meerschwein 378 glatt vertragen, das beweist einmal das Fehlen jedes Lokalbefundes an der Stelle der zweiten Infektion, das beweist ferner die Tatsache, dass die inneren Organe nicht mehr, sondern eher weniger tuberkulös erkrankt waren, als die des Kontrolltieres 380. Jedenfalls ist der Tuberkulose-Befund bei dem Meerschwein 378 in keiner Weise zu vergleichen mit dem des Kontrolltieres 464, obwohl letzteres bereits einen Monat früher seziert wurde als das Meerschwein 378. Ferner fällt noch besonders ins Gewicht, dass das Kontrolltier 464 direkt an der Infektion verendete. Auch die Gewichtsverhältnisse sprechen in diesem Sinne; denn das Meerschwein 378 hat eine enorme Gewichtszunahme zu verzeichnen, es hatte im Moment der Tötung sein Höchstgewicht, bei dem Kontrolltier 343 dagegen waren auf das Anfangsgewicht berechnet nur 5 g Gewichtszunahme und sogar 25 g Abnahme, nach dem Höchstgewicht berechnet, festzustellen. Beim Kontrolltier 464 lauten die entsprechenden Gewichtszahlen: + 50 g bezw. — 20 g.

Es ergibt sich also insgesamt, dass das mit einer chronischen langsam verlaufenden tuberkulösen Infektion (vgl. Meerschwein 380) behaftete Meerschwein 378 die schwere Infektion vom 12. XII. 07 ohne erkennbaren Schaden vertragen hat, eine Infektion, die bei zwei Kontrolltieren (437 und 443) schon nach 1½ Monaten zu einer relativ schweren Tuberkulose geführt und das Kontrolltier 464 nach 2¼ Monaten getötet hat.

Versuchsreihe 5.

Meersch. Nr.	Gewicht	1. Infektion	2. Infektion	Schicksal des Tieres	Sektionsbefund
282 w	520	8. IV. 07 1/10 mg 1 Jahr alten Bovovakzin sk. links vorn.	—	Getötet 28. XI. 07	Siehe oben Versuchsreihe 3.
285 m	260	„	11. X. 07 1/100 mg Tb 18 (Rind-Tb.) sk. rechts vorn.	Getötet 28. XI. 07	Links vorn erbsengrosser käsiger Herd, ebenso rechts vorn. Axillar- u. Kniefaltendrüsen erbsen- bis bohnengross, nicht verkäst. Milz etwas vergrössert (0,8 g). Lungen 3 linsengrosse gelbliche Herde (anscheinend von der ersten Infektion herrührend), Leber normal.

Meersch. Nr.	Gewicht	1. Infektion	2. Infektion	Schicksal des Tieres	Sektionsbefund
428 w Kontrolltier zur zweiten Infektion.	220	—	11. X. 07 1/100 mg Tb. 18 (Rind-Tb.) sk. rechts vorn.	Getötet 28. XI. 07	Rechts vorn walnussgrosser Abszess. Drüsen unter der Haut erbsen- bis bohnengross, sämtlich verkäst, Milz mit zahlreichen Herden durchsetzt (Gewicht 2,5 g), Leber normal. Lungen durchsetzt von grauen submiliaren Herden.
430 w dto.	280	—	„	Getötet 28. XI. 07	Eiterndes Geschwür rechts vorn, subkutane Drüsen erbsen- bis bohnengross, verkäst, Milz durchsetzt von Herden (Gewicht 2,6 g), Lungen durchsetzt von gelblichen submiliaren Herden.
431 w dto.	200	—	„	† 24. XII. 07	Enorme Tuberkulose aller Organe.

Herr Dr. Siebert hat die Freundlichkeit gehabt, von den nach Kaiserling konservierten Organen einiger Meerschweine dieser Serie Photographien anzufertigen, die auf der beigegebenen Tafel VII folgen mögen.

Die Photographie der Lungenrückseite von Meerschwein 285 zeigt einen der drei älteren tuberkulösen Lungenherde sehr deutlich, die beiden anderen sind auf der Vorderansicht im linken unteren Lungenlappen zu erkennen.

Die nebeneinander gestellten Photographien der Organe von 285 und 430 zeigen den Unterschied im Befund insofern, als die Lunge von 430 (was allerdings bei der Photographie nicht so deutlich zum Ausdruck kommt) von kleinen submiliaren Herden vollkommen übersät ist, während an der links daneben stehenden Lunge von Meerschwein 285 sich nur die genannten zwei älteren grösseren Tuberkel finden. Frappant ist auch der Unterschied der beiden Milzen. Die beiden Meerschweine sind, wie aus der Tabelle hervorgeht, am gleichen Tage getötet.

Die Photographie der Organe des Meerschweines 431, das allerdings vier Wochen später als die erstgenannten getötet wurde, demonstriert sehr drastisch die Schwere der zweiten Infektion.

Die erste Infektion vom 8. IV. 07 hat (vgl. Besprechung der Versuchsreihe 3) eine langsam verlaufende schwache Tuberkulose erzeugt.

Die zweite Infektion war in diesem Versuch besonders schwer, da zur Infektion eine Rindertuberkulose-Kultur in nicht unerheblicher Dosis verwandt wurde. Dieselbe tötete das Kontrolltier 431 (vgl. Photographie) an einer enormen Tuberkulose aller Organe, hatte aber auch schon nach 1½ Monaten (vgl. Protokoll 428 und 430 sowie Photographie 430) eine recht ausgedehnte Miliartuberkulose der Lunge erzeugt.

Diese schwere Infektion vertrug das tuberkulöse Meerschwein 285 wohl nicht ganz ohne Schaden, da es zur Ausbildung eines allerdings recht kleinen Lokalherdes kam; der übrige Befund aber unterscheidet sich, was tuberkulöse Veränderungen betrifft, nicht wesentlich von dem des nur einmal infizierten Meerschweins 282.

Wir kommen also zu dem Schlussergebnis, dass das chronisch tuberkulöse Meerschwein 285 gegenüber der sehr schweren zweiten Infektion ebenfalls eine deutlich ausgesprochene Immunität besass.

Anmerkung. Die vorstehenden Versuche bedeuten also schon die Erfüllung dessen, was Hamburger in seiner jüngsten Arbeit (vergl. Nachtrag) von der experimentellen Forschung postuliert hat: „Es wird sich zeigen lassen, dass ein und dasselbe Tier gegen grosse Dosen überempfindlich, gegen kleine immun ist, wenn es neuerlich infiziert wird. Es wird sich zeigen lassen, dass tuberkulöse Meerschweinchen gegen grosse Dosen von Tuberkelbazillen zwar so überempfindlich sind, dass sie daran sterben, wie Bail gezeigt hat, dass sie aber gegen kleine immun sind."

Die Anschauung, dass eine bestehende Tuberkulose Immunität gegen weitere Infektionen bedingt, ist übrigens kein Novum. So haben wir in unserm Institut in Rindertuberkuloseimmunisierungsversuchen bereits festgestellt, dass die Immunität bei Rindern sich auch mit Hilfe eines Tuberkulose erzeugenden Virus hervorrufen lässt, eine Methode natürlich, die für die Praxis zu gefahrvoll ist und hier ersetzt ist durch ein für das Rind ungefährliches Tuberkulosevirus als Vakzin. Die Immunität, die man durch rindvirulentes Virus beim Rind erzeugen kann, ist durchaus nicht etwa geringer als die durch schwachvirulente Bazillen bewirkte. Im Gegenteil. Wir befinden uns bei der künstlichen Tuberkulose-Immunisierung geradezu in einem gewissen Dilemma insofern, als die Immunität im allgemeinen (jedoch nicht immer) um so höher ist, je virulenter der Stamm war, der zur Vorbehandlung gedient hat. Andererseits aber zwingt die Notwendigkeit, einen völlig gefahrlosen Vakzin in der Praxis zu verwenden, dazu, schwächeres Virus zur Immunisierung zu nehmen, obwohl die dadurch erzeugte Immunität

nicht so hoch ist. Also auch mit experimentell erzeugter Tuberkulose behaftete Rinder erweisen sich gegen eine neue Infektion immun. Es braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, dass die Immunität hier wie immer als relativer Begriff gedacht ist. Aber nicht nur experimentell erzeugte Tuberkulose, sondern auch spontane Tuberkulose scheint eine Immunität gegen nachfolgende künstliche Infektion zu verleihen. Vallée (97) hat folgenden Fall veröffentlicht: Ein Rind, das anfangs auf Tuberkulin reagiert hatte, hatte diese Reaktion verloren. Er schloss darauf auf eine spontane Ausheilung der Tuberkulose, wie sie bei Rindern nicht ganz selten beobachtet wird. Er infizierte hierauf dieses Tier zusammen mit normalen Kontrollrindern mit einer grossen Dosis von virulentem Virus. Während letztere nun eine schwere allgemeine Tuberkulose davon trugen, blieb das Versuchsrind gesund und bei der Autospie fand sich nur eine verkalkte Mesenterialdrüse, nach Vallées Meinung ein Residuum der ersten Infektion. Vallée glaubt, dass die spontane Ausheilung der Tuberkulose die Ursache der Immunität dieses Tieres war, eine Anschauung, die auch Calmette und Guérin (24) auf Grund experimenteller Untersuchungen vertreten[1]).

Ich möchte nun glauben, dass eine tuberkulöse Infektion, mag sie nun abgeheilt sein oder nicht, eine Immunität gegen weitere Infektionen gibt und zu dieser Ansicht führen mich, abgesehen von früheren Erfahrungen an Rindern, die oben zitierten Meerschweinversuche, bei denen die Immunität des Tieres während und wegen des Vorhandenseins einer noch aktiven Tuberkulose nachgewiesen werden konnte.

Dass dieser Nachweis für die Meerschweine geführt werden konnte, scheint mir nun von nicht gering zu schätzender Bedeutung, einmal

---

1) Die Calmettesche Angaben über erfolgreiche Immunisierung von Rindern durch stomachale Einverleibung lebender Tuberkelbazillen stützen sich darauf, dass die vorbehandelten Rinder auf eine nachfolgende schwerere Fütterungs-Infektion nicht tuberkulinempfindlich wurden, während die entsprechenden Kontrolltiere zum grössten Teil auf Tuberkulin reagierten. Wenn inzwischen nicht durch sorgfältige Sektionen die Immunität der vorbehandelten Tiere nachgewiesen ist, kann man diese Beweisführung nicht mehr als zwingend ansehen, nachdem durch neuere Forschungen [Eber (35), Lignières (55)] bekannt geworden ist, dass die experimentelle Vorbehandlung des Rindes mit lebenden Tuberkelbazillen die sonst zu beobachtende Tuberkulinempfindlichkeit nach virulenter Infektion so verändert, dass diagnostische Schlüsse aus dem Fehlen der Tuberkulin Reaktion nur mit allergrösster Vorsicht gezogen werden dürfen. Ich selbst hoffe, in Bälde einen weiteren Beitrag zu dieser Frage liefern zu können, der nachweist, dass auch nach Vorbehandlung mit totem Tuberkelbazillenmaterial der negative Ausfall von Tuberkulinprüfungen beim Rinde sehr vorsichtig beurteilt werden muss.

aus experimental-technischen Gründen. Denn, wenn wir mit Sicherheit beim Meerschwein, unserm leicht zu beschaffenden, leicht zu haltenden, billigen, gebräuchlichsten Laboratoriumstier, Tuberkuloseimmunitätsstudien anstellen können, so wird das unsere bisher noch spärlichen Kenntnisse über die eigenartige Immunität, die wir bei der Tuberkulose beobachten können, wirksam fördern. Weiterhin glaube ich, dass der sichere Nachweis von Immunitätsphänomenen beim Meerschwein, als unserm tuberkulose-empfänglichsten Versuchstier, entsprechende Rückschlüsse auf die übrigen Tierarten und speziell auf den Menschen erlaubt, zum mindesten erleichtert.

Mit den obigen experimentellen Feststellungen über eine gewisse Immunität der tuberkulösen Meerschweine gegen eine neue Infektion befinde ich mich übrigens nicht allein. Ich erinnere, ganz abgesehen von den älteren Feststellungen Kochs u. a. an die Untersuchungen von Detre-Deutsch (33), der bereits im Jahre 1904 das Verhalten tuberkulöser Meerschweine gegen eine erneute Infektion, einer Superinfektion, studierte und nachwies, dass bei diesen Tieren der Lokalherd ein total anderer war, als bei den zum erstenmal infizierten Tieren. Er beobachtete sofortige lebhafte Reaktion, aber Ausbleiben eines länger bestehenden chronischen Infektionsherdes, wie er ihn bei dem erstinfizierten Tier beobachtete. Seine Schlussfolgerungen entfernen sich allerdings von denen, die wir heute ziehen müssen, da er eben lediglich Ausbleiben des Lokaleffektes infolge der zweiten Infektion annahm, im übrigen aber glaubte, dass sie für das Tier nicht gleichgültig gewesen sei. Detre-Deutsch denkt daher an die Möglichkeit, dass in analoger Weise auch eine Reinfektion der Syphilis zustande kommen könne, auch wenn sie von keinem Primäraffekt gefolgt ist.

Meine obigen Meerschweinprotokolle dürften wohl demonstrieren, dass auch in den inneren Organen die zweite Infektion unter geeigneten Versuchsbedingungen keinen sichbaren Effekt zurücklässt.

Ganz im Rahmen meiner Versuche bewegen sich die in das Jahr 1904 fallenden experimentellen Feststellungen von della Cella (25), der bei wiederholter Infektion schwach infizierter tuberkulöser Meerschweine analog Detre-Deutsch eine sofortige Reaktion, dann aber vollständige rasche Abheilung der Lokalinfektion beobachtete, während bei erstinfizierten Tieren sich in der gewohnten Weise die Tuberkulose allmählich entwickelte. Aber auch er glaubt nur an eine Lokalimmunität: „Man könnte vielleicht mit Recht an eine lokale Immunität des Unterhautzellgewebes denken, ebenso wie sie von v. Blaschko bei der Syphilis angenommen wird,“ oder er denkt

an die Möglichkeit bakteriolytischer Vorgänge, „die bei tuberkulösen Tieren wegen der erworbenen Immunität sich abspielen" (vgl. oben Wolff-Eisners Theorien). Ebenso hat Feistmantel (36) beobachtet, dass bei auf intraperitonealem Wege tuberkulös gemachten Meerschweinen der Lokalherd nach einer Zweitinfektion ganz unbedeutend war im Vergleich zu den Tumoren an der Infektionsstelle bei den Kontrolltieren. Auf etwas anderem Wege, nämlich durch systematische Verfolgung der experimentell erzeugten Meerschweintuberkulose, kommt Weleminsky (106) ebenfalls zu dem Schluss, dass von einem gewissen Zeitpunkt ab eine Art Immunität bei dem tuberkulösen Meerschwein zu beobachten ist, indem dann keine neue Lymphdrüsengruppen mehr ergriffen werden und die Tuberkulose nur in den schon ergriffenen Organen fortschreitet. Weleminsky weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass für den Menschen die Verhältnisse vielleicht ähnlich liegen, indem derselbe vielleicht nur einmal während seines Lebens mit Tuberkelbazillen infiziert würde, die späteren Infektionen aber an ihm abprallen. Gewisse Berührungspunkte mit dieser Vorstellung hat die schon im Jahre 1884 von Marfan (60) auf Grund klinisch-statistischer Beobachtungen vertretene Ansicht, dass Fälle von geheiltem Lupus und geheilter Drüsentuberkulose immun seien gegen eine neue Infektion, eine Anschauung, für die kürzlich auch Sakorraphis (98) eingetreten ist.

Ich bin mir also wohl bewusst, dass meine Versuche nichts prinzipiell Neues bringen; sie dürften aber deshalb vielleicht wertvoll sein, weil sie durch ihre Anordnung ein neues Licht auf die Beziehungen zwischen der Überempfindlichkeit bei Tuberkulose und Tuberkulose-Immunität zu werfen geeignet sind.

Es liegen schon mannigfache Untersuchungen über die Überempfindlichkeit gegen die Tuberkelbazillen bei tuberkulös infizierten Tieren vor, so die alten Versuche Courmonts (28), der bei Meerschweinen und Kaninchen, welche mit Tuberkelbazillenextrakten vorbehandelt waren, eine so starke Überempfindlichkeit gegen eine neue Infektion (durch Einbringen von Tuberkeln oder von Reinkulturen) beobachtete, dass die Tiere derselben rasch erlagen. Ähnliche Beobachtungen stammen von Babes und Proca (6). Bail (7—10) brachte die von ihm beobachtete Überempfindlichkeit tuberkulöser Tiere in Zusammenhang mit seiner Aggressin-Theorie. Alle die Experimente der genannten Autoren waren aber ausschliesslich so angestellt, dass nur die verhängnisvolle, dysteleologische Seite des Überempfindlichkeitsphänomens zur Beobachtung kam. (Unter den Feststellungen Bails scheint mir übrigens bemerkenswert, dass er einen besonders hohen Grad von Überempfindlichkeit bei einem Tier be-

obachtete, das mit einer sehr langsam verlaufenden chronischen Tuberkulose behaftet war. Auch findet sich bei ihm der Hinweis, dass längere Zeit zwischen der ersten Infektion und der zweiten Infektion vergangen sein muss, um die Erscheinungenen der Überempfindlichkeitsreaktion deutlich zu machen.) Im ganzen würden alle diese letztgenannten Autoren mit ihren Feststellungen die landläufige Ansicht stützen, dass der Tuberkulöse gegenüber einer neuen Infektion eigentlich noch widerstandsloser ist als das normale Individuum.

Ein ganz anderes Licht auf die Bedeutung der spezifischen Überempfindlichkeit bei Tuberkulose werfen aber die sorgfältigen Studien v. Pirquets und Schicks (71). Sie glauben, dass die Inkubationszeit nach Einverleibung von krankmachendem vermehrungsfähigem oder nicht vermehrungsfähigem Material tierischer oder bakterieller Herkunft nicht von einer langsamen Entwickelung oder langsamen Resorption der krankmachenden Stoffe abhängt. Sie stellen sich vielmehr vor, dass eine krankmachende Wirkung erst entstehen kann, wenn der Organismus mittels gewisser Reaktionsprodukte, die sich unter dem Einfluss der Infektion oder Intoxikation gebildet haben, die pathologische Substanz verändert hat. Die Erscheinungen nach einer Reinfektion erklären sich dann sehr einfach nach ihrer Theorie: Da der mit dem giftigen Agens früher in Berührung gekommene Organismus jene zur Ausbildung von Krankheitserscheinungen notwendigen Reaktions-Produkte schon gebildet hat, so kann die Krankheit viel rascher einsetzen oder anders ausgedrückt: die Inkubationszeit ist abgekürzt. „Es ergibt sich", so fahren v. Pirquet und Schick in sehr bemerkenswerter Weise fort, „ein klinischer Unterschied zwischen der Reaktion des Organismus nach Einführung vermehrungsfähiger (Infektion) und nicht vermehrungsfähiger pathogener Substanz (z. B. Serum), indem die Reaktion bei ersterer um so schwächer, bei letzterer um so stärker ausfällt, je früher sie in Erscheinung tritt." Wir finden hier also den Hinweis auf eine zweckmässige Bedeutung jener veränderten Reaktionsfähigkeit des Organismus, die die Erscheinungen der Überempfindlichkeitsreaktion auslöst, indem die Krankheit nach der Reinfektion „schwächer" ausfällt. Speziell für die Tuberkulose hat Pirquet durch einfache Übertragung seiner theoretischen Vorstellungen ganz Richtiges erwartet, wenn er schreibt: „Auch bei der Tuberkulose-Infektion ist dasselbe Tier, welches durch grosse Dosen akut zugrunde geht, imstande, bei kleinerer Infektion den Prozess zu lokalisieren und rasch zur Abheilung zu bringen."

Den Mechanismus dieser Tuberkulose-Immunität stelle ich mir in ähnlicher Weise vor. Der überempfindliche Körper antwortet auf die Infektion mit einer lebhaften Reaktion und wird speziell am

Orte des Eintritts des Virus die Abwehrkräfte besonders lebhaft in Tätigkeit setzen. Wie neuere Versuche es nach den obigen Ausführungen wahrscheinlich gemacht haben, spielen bei der Überempfindlichkeit im Blutserum gelöste Stoffe eine Rolle. Ich möchte es aber dahin gestellt sein lassen, ob nicht ausserdem auch zelluläre Vorgänge speziell bei der Tuberkulose-Immunität bezw. Überempfindlichkeit in Betracht kommen. Das eigenartige des Mechanismus dieser Immunität besteht jedenfalls darin, dass die Überempfindlichkeit bei kleinen Dosen von infizierendem Virus sich als nützlich erweist, da die sofortige lebhafte Reaktion des Körpers das Virus vernichtet. Teleologisch betrachtet ist also gelegentlich diese Überempfindlichkeit zweckmässig, denn sie ist ja dann, wenn diese Vorstellung richtig ist, die Ursache der Immunität. Umgekehrt aber können bei einer grossen Masse infizierenden Virus gerade durch die Überempfindlichkeit des Organismus sehr rasch schwere Krankheitserscheinungen, selbst der Tod, herbeigeführt werden. Praktisch wird man wohl damit rechnen können, dass unter natürlichen Bedingungen, die in der Regel es nicht mit so massigen Infektionen zu tun haben, wie wir sie in künstlichen Versuchen verwirklichen, der zweckmässige Charakter des Überempfindlichkeits-Phänomens entschieden im Vordergrund stehen wird.

Dem mit den neueren Studien über Überempfindlichkeit noch nicht sehr vertrauten Leser werden diese Verhältnisse etwas kompliziert erscheinen. Ich möchte dieselben durch einen Vergleich zu veranschaulichen suchen, für dessen Kühnheit ich von vornherein um Entschuldigung bitte[1]): Eine Festung, die ahnungslos von einem Feind überfallen wird, erwehrt sich des unerwarteten Eindringlings unter heftigen Anstrengungen und wird nach schliesslich abgeschlagenem Angriff noch lange unter seinen Folgen zu leiden haben. Aber sie ist nun vorsichtiger geworden; gegen einen erneuten Überfall stellt sie ihre Verteidigungskräfte rings um die Festung auf. Bei erneutem Nahen des Feindes wird ihn daher sofort an den Toren lebhaftes Feuer empfangen. Ist der Feind nun in geringer Zahl, so wird sein Angriff unschwer zurückgeschlagen, fast ohne dass das Innere der Festung von dem Kampfe etwas merkt; kommt er aber in gewaltiger Übermacht, so werden die Verteidiger draussen rasch über den Haufen geworfen und nun erliegt die von ihren Verteidigern ganz entblösste Festung um so wehrloser den sie überschwemmenden feindlichen Massen. Der Vergleich hinkt wie alle Vergleiche, erscheint mir aber illustrativ und deshalb wagte ich ihn.

---

[1]) Eine Andeutung dieses Vergleiches finde ich übrigens bei v. Pirquet in seiner Monographie über vakzinale Allergie Seite 147.

Die Demonstration des Nebeneinanderbestehens von Überempfindlichkeit gegen Tuberkelbazillen und von Immunität gegen das gleiche Virus im Meerschweinversuch ist übrigens nicht ganz leicht; denn wählt man für die Zweitinfektion der tuberkulösen Tiere eine zu kleine Dosis, so macht die spezifische Überempfindlichkeit keine sinnfälligen Symptome und ausserdem kann es vorkommen, dass die zweitinfizierten Tiere trotz Bestehens der Immunität gegen die Zweitinfektion der Erstinfektion erliegen, noch ehe die Kontrolltiere zur Zweitinfektion verendet sind, und bei dieser Sachlage ist die Behauptung von einer Immunität schwierig zu beweisen. Ist umgekehrt die Infektionsdosis zu gross, so sterben die Tiere ganz rasch infolge ihrer Überempfindlichkeit, sie kommen gewissermassen gar nicht dazu, ihre Immunität zu beweisen, oder aber die durch die Erstinfektien gesetzte Immunität reicht gegenüber einer solch grossen Dosis nicht aus. Es wird Aufgabe weiterer Versuche sein, die Bedingungen zu studieren, unter denen wir beide Phänomene vereint beobachten können. Nach meinen bisherigen Erfahrungen scheinen mir folgende Punkte von Bedeutung zu sein: Die Erstinfektion darf nicht zu schwer sein; es muss längere Zeit, mindestens mehrere Monate, verstrichen sein zwischen Erst- und Zweitinfektion, wenn eine gleichzeitige Überempfindlichkeit und Immunität demonstrierbar sein soll. Am besten geeignet ist anscheinend eine chronische Tuberkuloseinfektion, die das Versuchstier im übrigen wenig alteriert. Die Erzeugung einer sich über Monate und Monate erstreckenden chronischen Tuberkulose bei den sehr tuberkuloseempfänglichen Meerschweinen ist aber nicht ganz leicht zu verwirklichen.

Eine solche Ergänzung der bisherigen Versuche ist auch deshalb nötig, weil ich, wie ich nicht verschweigen möchte, in ähnlich gerichteten Versuchen auch Misserfolge hatte, ohne dass ich bisher die Gründe für dieselben mit Gewissheit kenne. Um also ganz exakt die Bedingungen festzustellen, unter denen wir bei Meerschweinen Tuberkuloseimmunität mit Sicherheit nachweisen können, müssen noch weitere Versuche einsetzen. Ich habe solche bereits in Gang gebracht.

Weiterhin bin ich mir durchaus bewusst, dass meine Versuche und Beobachtungen keinen Beweis dafür liefern, dass die Überempfindlichkeit die Ursache der Immunität ist; denn sie demonstrieren zwar ein ziemlich gesetzmässiges Nebeneinanderbestehen von Überempfindlichkeit und Immunität, sagen aber nichts aus über deren kausalen Zusammenhang. Wenn daher meine Annahme ihren hypothetischen Charakter nicht verleugnen darf, so zwingen anderseits meine Beobachtungen uns doch wohl dazu, künftighin an mindestens

recht intime Beziehungen jener beiden Phänomene zu denken. Dass wir uns hier nicht in einer falschen Forschungsrichtung bewegen, dafür dürfte auch sprechen, dass ein in der Frage der spezifischen Über empfindlichkeit so erfahrener Forscher wie v. Pirquet den Zusammenhang zwischen ihr und der Immunität auf Grund seiner Erfahrungen und theoretischen Vorstellungen speziell auch für die Tuberkulose geradezu postuliert hat. Weiterhin scheint es mir für die Richtigkeit jener Annahme zu sprechen, dass ganz unabhängig von meiner bereits im August 1907 in Buenos-Aires vorgetragenen Meinung Wolff-Eisner (vgl. diese Beiträge, Band IX, Heft 1) auf anderem Wege zu einer gleichen theoretischen Vorstellung gekommen ist.

Wolff-Eisner glaubt nämlich, dass die Überempfindlichkeit in enger Beziehung zur Prognose des Tuberkuloseprozesses steht. Zu dieser Überzeugung ist er besonders auf Grund klinischer Beobachtungen und gelegentlich von Studien über den diagnostischen und prognostischen Wert der sogenannten Kutanreaktion (v. Pirquet) und Konjunktivalreaktion (Wolff-Eisner) gekommen. Er glaubt, dass die intensive Reaktion nach diesen beiden diagnostischen Methoden eine gute Prognose für den betreffenden Fall zu stellen erlaube, während umgekehrt Unempfindlichkeit prognostisch ungünstig zu beurteilen ist. Wolff-Eisner sieht also in der Überempfindlichkeit etwas Nützliches. Seine Vorstellungen sind eigentlich nur eine Anwendung der von ihm früher schon vertretenen Ansichten über das Wesen der Überempfindlichkeit (siehe oben) auf die Tuberkulose. Er stellt sich also auch bei der Tuberkulose vor, dass die Wirkung des Tuberkulins, das nach ihm der Typus eines haltbaren Endotoxins ist, auf der Wirkung bakteriolytischer Kräfte beruht und muss daher, um die Wirkung des Tuberkulins als eines gelösten Bakteriengiftes mit Hilfe seiner Theorie zu erklären, die Vorstellung zu Hilfe nehmen, dass die wirksame Substanz im Tuberkulin an kleine (ultramikroskopische) Tuberkelbazillensplitter geknüpft ist. Der schon tuberkulöse Organismus hat unter dem Einfluss der tuberkulösen Infektion nach Wolff-Eisner Bakteriolysine gebildet, die bei Einführung von Tuberkulin die von ihm vermuteten Tuberkelbazillensplitter in demselben auflösen, wodurch das Endotoxin in denselben, das giftige Prinzip, frei wird. Seine klinischen Beobachtungen haben ihn nun, wie erwähnt, zu der Überzeugung geführt, dass die stärkere Reaktion auf Tuberkulin beim tuberkulösen Organismus, die in der Tat nach seiner Theorie ganz einfach verständlich wäre, ein prognostisch günstiges Phänomen darstellt. In logischer Weiterfolgerung schliesst dann Wolff-Eisner, dass eine künstlich herbeigeführte Immunität gegen die Tuberkulinwirkung, wie sie zurzeit vielfach in der Tuberkulose-

therapie angestrebt wird, durchaus nicht einer Immunität gegen Tuberkelbazillen entspricht, im Gegenteil ist ihm die Beseitigung der so erwünschten Überempfindlichkeit therapeutisch gefährlich.

Aus dieser kurzen Darstellung geht schon hervor, das Wolff-Eisner anscheinend die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin und Tuberkelbazillen identifiziert, da er die Reaktion nach Einführung beider, als durch die gleiche Ursache bedingt (Bakteriolyse der Tb. oder Tb.-Splitter) ansieht. In der Tat ist ja die Tuberkulinwirkung nicht nur an das bazillenfreie Filtrat einer Tuberkulosebouillon, sondern auch an die Tuberkelbazillenleiber geknüpft. Ich bin aber geneigt, die nach Einführung von Tuberkulin einerseits und von lebenden Tuberkelbazillen andererseits beim tuberkulös infizierten Organismus erfolgende spezifische Reaktion nicht ohne weiteres völlig zu identifizieren, wenn ich auch nicht den strikten Beweis führen kann, dass es sich um prinzipiell verschiedene Dinge hier handelt. Es sind nachfolgende Erfahrungen, die mich zu einer Zurückhaltung in bezug auf die Identifizierung beider Reaktionen veranlassen. Zunächst kann man beim Rind gelegentlich die oben beschriebene charakteristische Überempfindlichkeit gegenüber einer Neuinfektion mit Tuberkelbazillen feststellen, obwohl das Rind nicht tuberkulinempfindlich ist. Weiterhin ist diese Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkelbazillen beim Rinde oft so hochgradig, wie wir sie gegenüber dem Tuberkulin nie beobachten. Ich erinnere an die oben gemachte Mitteilung vom Todeseintritt bei tuberkulose-immunisierten Rindern nach intravenöser Injektion von Hühnertuberkelbazillen. Das in der angewandten Dosis der Tuberkelbazillen vorhandene Tuberkulin würde die Rinder nicht haben töten können. Endlich ist die Überempfindlichkeitsreaktion nach Einführung toter Tuberkelbazillen nach meinen Erfahrungen nicht so intensiv, als nach Injektion lebender Tuberkelbazillen, und die Möglichkeit etwa, dass letztere sich bereits vermehrt hätten und sich die starke Reaktion aus einer grösseren Masse von Tuberkelbazillen erkläre, dürfte auch nicht zutreffen, da die Reaktion unmittelbar der Injektion folgt. Kurz, ich neige vorläufig noch zu der Annahme, dass bei der Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber lebenden Tuberkelbazillen, verglichen mit der gegenüber Tuberkulin, noch ein besonderes, uns vorläufig noch unbekanntes Moment hinzukommt. Sollte in der Tat die Tuberkelbazillenüberempfindlichkeit vollkommen identisch mit der Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin sein, so dürfte man schon a priori sagen, dass die von mir und Wolff-Eisner vertretene Hypothese, dass die Überempfindlichkeit in engem Zusammenhang mit dem Immunitätszustand gegen Tuberkulose stehe, nicht zutreffend ist, denn auch durch Vorbehandlung mit toten Tuber-

kelbazillen erzeugen wir eine Uberempfindlichkeit gegen Tuberkulin. Es gelingt aber nicht, eine nachweisbare Immunität gegen die tuberkulöse Infektion im Tierversuch hierdurch zu erzeugen.

Eine weitere prinzipielle Differenz zwischen den Anschauungen Wolff-Eisners und den meinen dürfte in folgendem liegen. Wolff-Eisner glaubt, dass die durch die Überempfindlichkeit bedingte Immunität auch gegenüber der bereits im Körper vorhandenen Infektion gelte, nichts anderes besagt ja seine Meinung von der prognostisch günstig zu beurteilenden Bedeutung der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Ich möchte dagegen darauf hinweisen, dass man vorläufig experimentell nachweisen kann, dass tuberkelbazillenüberempfindliche Individuen zwar gegenüber einer neuen, d. h. von aussen kommenden Infektion sich immun erweisen, dass aber während dieses Immunitätszustandes die bereits im Körper befindliche Tuberkulose sogar Fortschritte machen kann. Worauf diese eigentümlichen Differenzen gegenüber einer von aussen kommenden und gegenüber der bereits im Körper befindlichen Infektion beruhen, vermag ich nicht zu sagen. Wie eng im übrigen aber sich die Anschauungen Wolff-Eisners und meine berühren, dürfte aus den nachher zu nennenden praktischen Schlussfolgerungen hervorgehen.

Wichtiger als alle Theorien scheint mir die Tatsache, dass das tuberkulöse Individuum gegenüber einer Neuinfektion in gewissem Grade sich geschützt erweist, und dass dies unter besonderen Versuchsbedingungen sogar für das tuberkulose-empfänglichste unserer Versuchstiere, das Meerschwein, nachweisbar ist. Nach meinen Feststellungen — aber anscheinend unabhängig von mir — haben neuerdings Courmont und Lesieur (29) ebenfalls eine Immunität des bereits tuberkulösen Tieres gegen eine Neuinfektion feststellen können.

Noch eine Frage mehr theoretischer Art möge hier Platz finden, nämlich die Frage, ob man überhaupt das Wort „Immunität" bei einem Zustand anwenden soll, wo man unter besonderen Versuchsbedingungen, d. h. bei Anwendung einer grossen Dosis Virus bei der Zweitinfektion, statt einer Immunität das Gegenteil, eine grössere Widerstandslosigkeit des als immun bezeichneten Tieres, nachweisen kann. Diesen Widerspruch hat ja, wie wir oben schon ausgeführt haben, auch v. Pirquet empfunden, wenn er meint, dass die Begriffe Überempfindlichkeit und Immunität doch eigentlich gegeneinander „schreien". Ich verweise auf das oben Gesagte, wonach dieser Widerspruch sofort für den verschwindet, der sich immer bewusst hält, dass Immunität stets ein relativer Begriff ist, und ich möchte hier nur hinzufügen, dass ich aus taktischen Gründen

nicht auf die Bezeichnung Immunität für jenen durch Überempfindlichkeit bedingten Tuberkuloseschutz tuberkulöser Individuen verzichten möchte, weil mir die praktische Bedeutung und eventuell einmal praktische Verwertung dieser Tatsache am Herzen liegt, und da unter praktischen Verhältnissen die Überempfindlichkeit bei bakteriellen Infektionen in der Regel sich vom epidemiologischen Standpunkt aus betrachtet als Immunität erweisen wird.

Wenn man mit v. Pirquet unter Immunität nur die völlige Unempfindlichkeit eines Organismus verstehen will, dann darf man diesen Begriff auch nicht auf den durch die Blatternimpfung erzeugten Schutz anwenden. Diese Konsequenz zieht in der Tat v. Pirquet: „Die Vakzine bewirkt im menschlichen Körper Allergie, eine Veränderung der Reaktionsfähigkeit gegenüber der ganzen Gruppe der Blatternerkrankungen. Diese Veränderung ist nicht eine Immunität im strengen Sinne des Wortes: Der Organismus wird nicht unempfindlich, sondern er reagiert graduell und besonders zeitlich anders, als bei der ersten Infektion.“ Meinem Empfinden entspricht es nicht, den Begriff Immunität den so segensreichen Folgen der Pockenschutzimpfung vorzuenthalten, die doch — wofür gerade unser Volk den besten Beweis liefern dürfte — bei konsequenter Durchführung Völker und Länder von einem Tribut befreit (immunis = nicht tributpflichtig), den sie ohne diese Schutzimpfung den Pocken zahlen müssten.

Ich möchte daher auch nicht gegenüber jenem durch Tuberkuloseinfektion bedingten Tuberkuloseschutz vorzeitig skeptisch machen durch Verzicht auf die Bezeichnung Immunität für denselben.

Sollte durch weitere Untersuchungen sich bestätigen, dass in der Tat die tuberkulöse Infektion eine Immunität gegen eine weitere, von aussen kommende Infektion erzeugt, so würde sich daraus manche bisher schwer verständliche epidemiologische Tatsache erklären.

Die Untersuchungen Nägelis, ausgeführt an über 500 menschlichen Kadavern, haben gezeigt, dass vom 20. Lebensjahr ab fast jeder Mensch, wenigstens unter europäischen Verhältnissen als tuberkuloseinfiziert betrachtet werden kann. Dieser Befund hat nicht rein lokale Bedeutung, wie man vielfach anzunehmen geneigt war, denn Burckhardt (23) ist in anderer Umgebung auf Grund der Untersuchung von 1452 menschlichen Kadavern zu einem fast genau übereinstimmenden Ergebnis gekommen. Dasselbe wird durch die nachfolgende Tabelle am besten demonstriert.

Im Alter von:	Generalisierte Tuberkulose in %:
1—5 Jahren	28
1—14 „	86
14—18 „	62
18—30 „	91
30—40 „	92
40—50 „	93
50—60 „	94
60—70 „	95
70—80 „	96
80—90 „	97

Burckhardt fügt hinzu, dass diese Zahlen nicht etwa nur für die unter ungünstigen hygienischen Bedingungen lebenden ärmeren Bevölkerungsklassen, sondern auch für die Praxis aurea gelten. Also fast jede Person erleidet unter den heutigen europäischen Verhältnissen eine tuberkulöse Infektion und es wäre doch eine willkürliche Annahme zu glauben, dass der Mensch nur einmal im Leben Tuberkelbazillen aufnehme. Manche Berufe, z. B. der ärztliche Beruf, sind zweifellos häufiger Infektionen ausgesetzt. Auch die in experimentellen Instituten, wo man eifrig das Tuberkuloseproblem studiert, arbeitenden Personen sind sicher ebenfalls häufigeren Infektionen ausgesetzt, und der bekannte Einwand, dass dann auch in Laboratorien, wo mit Typhusbazillen und Choleravibrionen gearbeitet wird, häufigere Infektionen vorkommen müssten, wenn die üblichen Vorsichtsmassregeln beim Arbeiten mit Bakterien nicht genügten, dürfte sich durch folgende Beobachtung leicht widerlegen lassen: Bei dem üblichen Abbrennen einer mit Kulturmaterial beschickten Platinöse in der Flamme springen beim Arbeiten mit Tuberkelbazillen unter dem bekannten Knistern fast immer Partikel der Kulturmasse, die noch nicht verbrannt sind, ab und fallen auf den Tisch oder auf den Boden des Arbeitszimmers. Diese enthalten, wie ich wiederholt festgestellt habe, immer lebende Tuberkelbazillen. Trotzdem passiert in solchen Instituten fast niemals ein Malheur.

Es ist schwer verständlich, dass manche Menschen, die unter so gefährlichen Infektionsbedingungen leben, gesund bleiben, während andere unter den besten hygienischen Existenzbedingungen der Tuberkulose erliegen. Wir kommen damit zu dem so viel diskutierten Problem, warum von den Personen, die sich mit der Tuberkulose infizieren, die einen eine spontan ausheilende, häufig unbemerkte Infektion davon tragen, während die anderen einer fortschreitenden Phthise erliegen. Das Wort von der sogenannten Prädisposition ist

aber, wenn ich einmal absehe von den sehr beachtenswerten neueren anatomischen Analysierungsversuchen dieses Begriffes, doch eigentlich nur ein Verlegenheitsausdruck. Mir erscheint es am wahrscheinlichsten, dass eben derjenige Phthisiker wird, der besonders reichlich Tuberkelbazillen aufgenommen hat zu einer Zeitperiode, wo er noch nicht Gelegenheit gehabt hat, sich durch eine vorhergehende schwächere Infektion einen gewissen Schutz gegen weitere Infektionen zu verschaffen. Wer das Glück gehabt hat, eine schwache Infektion erlitten zu haben, die zu einer gewissen Immunität geführt hat, dem können dann spätere Infektionen nicht mehr viel anhaben. Er ist dank seiner ersten Infektion, dank, wie wir vermuten, der durch sie erzeugten Überempfindlichkeit gegen weitere Infektionen geschützt. Geschützt gegen neue Infektionen ist, wie ich glaube, zwar auch der Tuberkulöse, der Phthisiker wird, aber die Erstinfektion war genügend intensiv, um bei ihm schwere Krankheit und Tod hervorzurufen. Denn nach den oben entwickelten Anschauungen sind wir der Meinung, dass die tuberkulöse Infektion gegen neue, von aussen kommende Infektionen schützt, nicht aber gegen das Weiterfortschreiten der bereits im Körper heimischen Infektion. Es liegen also die Verhältnisse ganz ähnlich wie bei der Syphilis: In vielen Fällen heilt die Syphilis leicht aus, während bei anderen sie zu den schwersten Folgeerscheinungen, vielleicht Tabes und Paralyse führt, also zu einer Art syphilitischer Phthisis. Beide aber, sowohl der leicht, als der schwer infizierte Syphilitiker, erweisen sich gegen eine neue, von aussen kommende Infektion geschützt. Daran halten auch Finger und Landsteiner anscheinend fest[1]), obwohl sie nachgewiesen haben, dass nach der Reinfektion bei Syphilis eine Reaktion folgt, und es scheint mir besonders bemerkenswert, dass die Erscheinungen nach einer solchen Reinfektion sich im Sinne einer Überempfindlichkeitsreaktion deuten lassen.

In den Rahmen dieser Vorstellungen dürfte auch die Mitteilung von Reid-Blair (78) passen, die enthält, dass in der Gefangenschaft geborene Affen widerstandsfähiger gegen tuberkulöse Infektionen sind, als in der Wildnis geborene, wo die Tuberkulose kaum vorkommt. Das weist direkt auf einen Schutz hin, der nur unter Bedingungen erworben wird, wo Tuberkulose-Infektionen vorkommen können, und in den gleichen Zusammenhang gehören auch die bekannten, von Wolff-Eisner ebenfalls zitierten, Feststellungen über die

---

[1]) Landsteiner (50) schreibt kürzlich: „Die Resistenz der Syphilitiker ist demnach keine absolute, wenn auch eine hochgradige, was sich daraus ergibt, dass positive Effekte nur durch beträchtliche Virusmengen hervorgerufen werden."

Widerstandslosigkeit bestimmter Rassen, z. B. der Neger, gegenüber der Tuberkulose. Auch diese ist vermutlich dadurch bedingt, dass der Neger in Afrika keine Gelegenheit hat, sich mit Tuberkelbazillen zu infizieren und, in Europa angekommen, widerstandslos der tuberkulösen Infektion erliegt. Eine ähnliche Beobachtung könnte ich aus Argentinien anführen, die vielleicht deshalb von besonderer Bedeutung ist, da es sich hier um ein und dieselbe Rasse handelt. In Buenos-Aires, der dicht bevölkerten Hauptstadt Argentiniens, ist die Tuberkulose recht verbreitet, ähnlich wie in europäischen Grossstädten. In der argentinischen Pampa dagegen, unter den sehr zerstreut und sehr isoliert wohnenden Bewohnern, ist die Tuberkulose viel seltener. Diese Landbewohner sollen aber der Tuberkulose viel rascher und widerstandsloser erliegen, als die in der Grossstadt geborenen, wenn sie ihren Wohnsitz in die Hauptstadt verlegen.

Kurz, mancherlei epidemiologische Beobachtungen stimmen wohl mit den auf Grund experimenteller Feststellungen gewonnenen Erfahrungen überein, und wir kommen somit zu der Überzeugung, dass eine tuberkulöse Infektion, wenn sie schwach war und im übrigen die Gesundheit des Individuums nicht alteriert, nicht nur nicht schädlich ist, sondern unter denjenigen Verhältnissen, wo man einer tuberkulösen Infektion doch kaum entgehen kann, direkt nützlich sein kann. Wie eng sich hier im Ausblick auf praktische Verhältnisse diese meine Anschauungen, die ich im August 1907 in der Sociedad medica argentina vortrug, berühren mit den im Januar 1908 in dieser Zeitschrift veröffentlichten Anschauungen Wolff-Eisners, dürfte am besten eine Nebeneinanderstellung zweier Zitate aus beiden Arbeiten demonstrieren. Ich sagte damals nach meinem deutschen Manuskript folgendes[1]: „Einen jeden Menschen vor einer tuberkulösen Infektion zu schützen, erscheint mir ein nicht zu verwirklichendes hygienisches Ideal, wenn wir die Resultate der neueren pathologisch-anatomischen und modernen biologischen Untersuchungen betrachten. Eine solche Gefahr für die Volksgesundheit ist vielleicht auch der Tuberkelbazillus nicht, dass wir um jeden Preis jede

[1]) Der spanische Text der obigen Übersetzung lautet folgendermassen: „Las ultimas comprobaciones obtenidas en los examenes biologicos y anatomopatologicos parecen indicarnos que el ideal de preservar la humanidad contra la infeccion tuberculosa no es aun realizable. Tal vez el bacilo tuberculoso no es un peligro tan considerable que nos oblique a buscar los medios para impedir su introduccion en el organismo. Si la cantidad de bacilos absorbidos no es muy grande, el organismo se defiende activamente é impide la evolucion de la tisis y esta pequeña infeccion que en general no altera la salud, produce sin embargo una inmunizacion definitiva. Debemos, pues, dirigir nuestros ataques preventivos contra la

Infektion verhindern müssten. Ist sein Angriff nicht zu massig, so schmiedet sich der Organismus schon selbst die Waffe, um das Schlimmste, nämlich den Ausbruch der Phthisis zu verhindern, denn die schwache Infektion, die in der Mehrzahl der Fälle für die Gesundheit des einzelnen gleichgültig ist, schützt ihn zugleich gegen neue Infektionen."

Wolff-Eisner sagt: „Wenn wir sehen, dass die Immunität des Menschen, d. h. das Freisein von aktiver progredienter Tuberkulose bei den meisten Menschen auf einer vermehrten Reaktionsfähigkeit, d. h. auf einer Überempfindlichkeit beruht, erworben durch Überwinden einer Infektion mit Tuberkelbazillen, so will es uns scheinen, als wenn das Fehlen dieses Zusammentreffens mit Tuberkelbazillen einen Menschenschlag heranzüchten würde, der beim Zusammentreffen mit Tuberkelbazillen sofort erkrankt."

Ich möchte aber nicht, dass man aus meinen obigen Worten eine Zweck- oder gar Sinnlosigkeit einer hygienischen Tuberkulosebekämpfung herauslese; im Gegenteil, ich halte es nach wie vor für eine unabweisbare Pflicht, den Tuberkelbazillus zu vernichten, wo wir ihm begegnen. Denn einmal enthält jener Ausblick auf die praktischen Verhältnisse, wenn er auch auf experimentellen Erfahrungen basiert, doch noch mancherlei Hypothetisches und selbst, wenn Wort für Wort richtig wäre, was Wolff-Eisner oder ich ausführten, so würde es schwer sein, willkürlich die epidemiologische Tuberkuloseinfektion so zu leiten, dass sie ungefährlich ist und nur zur erwünschten Immunität führt. Also ein Ausserachtlassen hygienischer Vorsichtsmassregeln gegen die Tuberkulose muss ich auch mit diesen neuen Anschauungen noch als frivol bezeichnen; trotzdem aber erscheint mir jener theoretisierende Ausblick nicht unnütz, da er den Kampf gegen die Tuberkulose, auch soweit er hygienische Massnahmen betrifft, immer mehr auf das praktisch Notwendigste zu konzentrieren lehrt. Und so ist nur die logische Schlusskonsequenz aus dem Gesagten zu ziehen, dass wir vor allen Dingen die schweren massigen Infektionen verhüten müssen, die zur Phthisis führen und zugunsten solcher Massnahmen vielleicht mehr tun müssen, als in der Verwirklichung des Ideals, die Menschen vor jeder Berührung mit dem Tuberkelbazillus überhaupt zu schützen. Die Tuberkulosebekämpfung soll

---

tisis y no contra la tuberculosis. Es preciso comenzar por la fuente de la tisis y a ésta la encontramos en la casa, en la familia amenazando particularmente a los niñitos.

Es, pues, a los niños que debemos dirigir todos nuestros esfuerzos para ponerlos en condiciones de no infectarse profundamente y que puedan luchar eficazmente contra los efectos de la infeccion."

eben mehr der Phthisis, der Bekämpfung der Phthise, als der Tuberkulose an sich gelten. Der Zeitpunkt, wann die massigen Infektionen stattfinden, der Ort, wo sie stattfinden, die Art, wie sie stattfinden, das ist ja zurzeit der Gegenstand eifrigster Forschung und muss unserem praktischen Handeln die Wege weisen. Und schon verdichten und vereinigen sich auch hier die Meinungen.

Ich schliesse mit einigen Schlussätzen meines argentinischen Vortrags: „In welcher Zeitperiode unseres Lebens bedrohen uns nun jene gefährlichen massigen Infektionen? Der Praktiker kennt die Bedeutung familiärer Faktoren für die Entstehung der Phthisis und der die Krankheitsfragen mehr grosszügig studierende Hygieniker nennt die Tuberkulose eine Wohnungskrankheit. Beides sagt im Grunde dasselbe. Wenn ein Familienmitglied phthisisch ist, so führt das innige Zusammenleben mit fast mathematischer Sicherheit auch zu einer Infektion der übrigen Familienmitglieder. Es existiert aber wohl keine Lebensperiode, die dieser Familienansteckung mehr ausgesetzt ist als die Kindheit, und besonders die erste Kindheit. Beginnen wir also unseren Kampf an der Wiege der Phthisis, und die steht im Haus, in der Familie, bedrohend das junge Geschlecht!"

Literatur.

1. Adducco, Arch. ital. d. biol. 1894.
2. Arloing, Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 34.
3. Arthus et Breton, Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. Soc. Biol. 1903.
4. Arthus, Injections répetées de sérum de cheval chez le lapin. Soc. de Biol. 1903.
5. Axamit, Überempfindlichkeitserscheinungen nach Hefe-Injektion. Arch. f. Hyg. Bd. 62.
6. Babes und Proca, Untersuchungen über die Wirkungen der Tuberkelbazillen und über gegenwirkende Substanzen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23.
7. Bail, Der akute Tod der Meerschweine an Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1905. 9.
8. Derselbe, Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Wien. klin. Wochenschr. 1904.
9. Bail, Über das Aggressin des Tuberkelbazillus. Wien. klin. Wochenschr. 1905. 18.
10. Derselbe, Über Giftwirkung von Tuberkelbazillen bei Meerschweinchen. Wien. klin. Wochenschr. 1905. 46.
11. Batelli, L'anaphylaxie vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés. Soc. de Biol. 1905. 10.

12. v. Behring, Die Gewinnung der Blutantitoxine und die Klassifizierung der Heilbestrebungen bei ansteckenden Krankheiten. Deutsch. med. Wochenschr. 1893. 48.
13. Derselbe, Tatsächliches, Historisches und Theoretisches aus der Lehre von der Gift-Immunität. Deutsch. med. Wochenschr. 1898. 42.
14. Derselbe, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Berlin und Wien. 1899.
15. v. Behring und Kitashima, Über Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berl. klin. Wochenschr. 1901. 11.
16. v. Behring, Römer und Ruppel, Tuberkulose-Heft 5 der Beiträge zur experimentellen Therapie 1902.
17. Besredka et Steinhardt, De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. Annales de l'institut Pasteur 1907. 2.
18. Dieselben, Du mécanisme de l'antianaphylaxie. Ibidem 1907. 5.
19. Besredka, Comment empêcher l'anaphylaxie. Soc. de biol. 1907.
20. 21. Derselbe, De la toxicité des sérums thérapeutiques et du moyen de la doser. Soc. Biol. 1907. Mars. T. 62.
22. Brieger, Zeitschr. f. Hyg. 1895.
23. Burkhardt, Über Häufigkeit und Ursache menschlicher Tuberkulose auf Grund von ca. 1400 Sektionen. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 53.
24. Calmette et Guérin, Contribution a l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Annales de l'institut Pasteur 1907. 7.
25. della Cella, Über das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen die subkutane Infektion mit Tuberkelbazillen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36.
26. Cohn, Über die Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1907. 46.
27. Derselbe, Über lokale Tuberkulin-Überempfindlichkeit der Konjunktiva. Berl. klin. Wochenschr. 1908. 17.
28. Courmont, Études sur les substances solubles prédisposantes à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Rev. de méd. 1891.
29. Courmont et Lesieur, Contribution a l'étude de l'immunité antituberculeuse. Soc. de Biol. 23. V. 08.
30. Currie, On the supersensitation of persons suffering from diphtherie by repeated injections of horse serum. The Journ. of Hyg. 1907. 1.
31. Derselbe, Examples of the immediate and of the accelerated reaction following tow injections of antidiphtherial serum. Journ. of. Hyg. Vol. 8. 1907.
32. Dallera, Considerazioni e casi clinici di trasfusione del sangue. Il Morgagni. 1874. VII.
33. Detre-Deutsch, Superinfektion und Primäraffekt. Wien. klin. Wochenschr. 1905. 9.
34. Doerr, Über Anaphylaxie. Wien. klin. Wochenschr. 1908. 13.
35. Eber, Wie verhalten sich die nach dem v. Behringschen Tuberkuloseschutz-Impfungsverfahren immunisierten Rinder gegenüber einer wiederholten verstärkten natürlichen Infektion, und wie bewährt sich das Schutzimpfungsverfahren bei der praktischen Bekämpfung der Rindertuberkulose. Zentralbl f. Bakt. Bd. 44.
36. Feistmantel, Die Tuberkulin-Reaktion. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36.
37. Finger und Landsteiner, Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften. Wien 1906.
38. Francioni, La malattia de Siero. Lo Sperimentale 1904. p. 767.

39. Frey, Über Serum-Überempfindlichkeit, im besonderen das Theobald-Smithsche Phänomen. Arbeiten aus dem Institut zur Erforsch. der Infektionskrankh. Bern 1908. H. 1.
40. Friedemann, Über passive Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1907. 49.
41. Gay and Southard, On Serum Anaphylaxis in the guinea-pigs. Journ. of med. Reseasches 1907. 2.
42. Heilner, Über die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer (osmotischer) Vorgänge im Tierkörper auf den Gesamtstoffumsatz mit Berücksichtigung der Frage von der Überempfindlichkeit. Ref. Biochem. Zentralbl. Bd. 7.
43. Knöpfelmacher, Die Vakzineprobe mittelst subkutaner Injektion beim Kuhpockenkranken. Münch. med. Wochenschr. 1908. 2.
44. Derselbe, Subkutane Injektion von Kuhpocken-Vakzine. Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 4.
45. Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. — Habilitationsschrift. Marburg 1895.
46. Koch, Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891. 3.
47. Kraus und Stenitzer, Über anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der Typhus- und Paratyphusbazillen. Wien. klin. Wochenschr. 1908. 18.
48. Kraus und Dörr, Über Bakterien-Anaphylaxie. Wien. klin. Wochenschr. 1908. 28.
49. Kretz, Zeitschrift für Heilkunde. Bd. 23.
50. Landois, Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.
51. Landsteiner, Immunität und Serodiagnostik bei menschlicher Syphilis. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 41.
52. Lemaire, Recherches cliniques et experimentales sur les accidents sérotoxiques. Thèse de Paris 1906.
53. Levy, Über die konjunktivale Tuberkulin-Reaktion. Deutsch. med. Wochenschr. 1908. 3.
54. Lewis, The indured susceptibility of the guinea-pig to the toxic action of the bloodserum of the horse. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46.
55. Lignières, Sur la non-reaction à la tuberculine chez les bovidés. Bull. Soc. Centr. med. vétér. LXXXIV. Nr. 2.
56. Löwenstein und Rappoport, Über den Mechanismus der Tuberkulin-Immunität. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. 5.
57. Löwenstein und Kaufmann, Über die Dosierung des Alttuberkulins zu diagnostischen Zwecken. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. 10.
58. Löwenstein, Möller und Ostrovsky, Tuberkulose-Kongress 1905.
59. Löwenstein, Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1906. 5.
60. Marfan, Arch. géner. de méd. 1885.
61. Moro, Weitere Erfahrungen über perkutane Tuberkulinreaktion. Münch. Gesellsch. f. Kinderheilk. 10. I. 08, ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 67.
62. Moro, Zur Theorie des Exanthems. Ibidem.
63. Neudorfer, Beiträge zur Bluttransfusion. Zeitschr. f. Chir. Bd. 6.
64. Nicolle, Contribution à l'étude du phénomène Arthus. Annales de l'institut Pasteur. 1907. 2.
65. Derselbe, Étude sur la morve expérimentale du cobaye. Ibidem. 1906. 10.

66. Nicolle und Abt, Annales de l'institut Pasteur 1905.
67. Otto, Das Theobald Smithsche Phänomen der Serum-Überempfindlichkeit. Gedenkschr. v. Leuthold 1906.
68. Derselbe, Zur Frage der Serum-Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1907. 34.
69. Derselbe, Über Anaphylaxie und Serumkrankheit. Handb. der pathog. Mikroorganismen, 2. Ergänzungsband, 1908.
70. Paladino Blandini, I prodotti solubili dei batteri e il „Paradosso di Behring". Ann. Ig. Sperm. T. XIV. 1904.
71. v. Pirquet, Zur Theorie der Vakzination. Naturf.-Versamml. Cassel 1903.
72. Derselbe und Schick, Zur Theorie der Inkubationszeit. Wien. klin. Wochenschr. 1903. 26.
73. Dieselben, Zur Frage des Aggressins. Wien. klin. Wochenschr. 1905. 18.
74. Dieselben, Die Serumkrankheit. Leipzig und Wien. 1905.
75. Dieselben, Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1906. 2.
76. v. Pirquet, Allergie. Münch. med. Wochenschr. 1906. 30.
77. Derselbe, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Leipzig und Wien. 1907.
78. Reid Blair, Modes of tubercular infection in wild animals in captivity. Americ. vet. Review. Vol. XXX. Nr. 11.
79. Reiter, Beiträge zur richtigen Beurteilung und erfolgreichen Impfung. München, Cotta. 1846.
80. Remlinger, Contribution à l'étude des phénomènes de l'anaphylaxie. C. R. de la Soc. de Biol. 1907. 1.
81. Richet et Héricourt, Effets lointains des injections de sérum d'anguille. Soc. de biol. 29. I. 1898.
82. Richet et Portier, De l'action anaphylactique de certains venins. Soc. de biol. 1902.
83. Richet, Des poisons contenus dans les tentacules des actinies congestine et thalassine. Soc. de biol. 1903.
84. Derselbe, Des effets prophylactiques de la thalassine et anaphylactiques de la congestine dans le virus des actinies. Soc. de biol. 1904.
85. Derselbe, De l'action de la congestine sur le lapin et de ses effets anaphylactiques. Soc. de biol. 1905.
86. Derselbe, De l'anaphylaxie après injection de congestine chez le chien. Soc. de biol. 1905.
87. Derselbe, Anaphylaxie après injections d'apomorphine. Soc. de biol. 1905.
88. Derselbe, Anaphylaxie par le mytilo-congestine. Soc. de biol. 1907.
89. Derselbe, Mesure de l'anaphylaxie par la dose émétisante. Soc. de biol. 1907.
90. Derselbe, De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxie par la mytilo-congestine en particulier. Annales de l'institut Pasteur 1907. 7.
91. Derselbe, De la substance anaphylactisante ou toxogénine. Soc. de biol. 1908.
92. Rist, Sur la toxicité des corps de bacilles diphthériques. C. R. Soc. Biol. Vol. 55. 11. VII. 1903.
93. Römer, Zur Präventiv-Therapie der Rindertuberkulose. Beiträge z. Klinik der Tuberkulose. Bd. IV.
94. Derselbe, Tuberculosis, Inmunizacion Natural. Revista de la Sociedad Medica Argentina. Vol. XV. p. 257. 1907.

95. Rosenau and Andersen, A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. Hygienie laboratory Bulletin 1906.
96. Dieselben, Studies upon hypersusceptibility and immunity. U. S. Public Heath and Marine-Hosp. Bull. 1907.
97. Rossignol et Vallée, Bull. de la Société de Médicine vétérinaire pratique 1906.
98. Sakorraphos, A propos de la Communication de Mr. de Docteur Calmette, „Directeur de l'institut Pasteur de Lille" sur les „Voies de pénétration de l'infection tuberculeuse et la défense de l'organisme". Internat. Zentralbl. f. d. ges. Tub.-Lit. Bd. I. S. 282 83.
99. Salomonsen et Madsen, Recherches sur la marche de l'immunisation active contre la diphthérie. Annales de l'institut Pasteur. 1897.
100. Smith, Degress of susceptibility to diphtheria toxine among guinea pigs. Journ. of med. Research. 1905. T. XXII.
101. Stadelmann und Wolff-Eisner, Über Kutan- und Konjunktival-Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1908. 5.
102. Vaughan et Wheeler, The effects of eggrohite and its split products on animals; a study of susceptibility and immunity. Journ. of inf. Dis. 1907.
103. Wassermann, Antitoxische Sera. Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 4.
104. Weill-Hallé et Lemaire, Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique possible chez le lapin et chez le cobaye. C. R. Soc. Biol. LXIII.
105. Dieselben, Action empêchante d'un antiserum sur la production de précipitine. C. R. Soc. Biol. 1907. T. 63.
106. Weleminsky, Das Verhalten infizierter Organe zu ihren regionären Drüsen. Berl. klin. Wochenschr. 1905. 31/32.
107. Wladimiroff. Über die Antitoxin erzeugende und immunisierende Wirkung des Tetanusgiftes bei Tieren. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15.
108. Wolff-Eisner, Über Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37.
109. Derselbe, Über Eiweiss-Immunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 40. 3.
110. Derselbe, Referat über eine Arbeit Batellis. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37.
111. Derselbe, Über Ermüdungs- und Reduktionstoxine. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 40. 5.
112. Derselbe, Das Heufieber. München 1906.
113. Derselbe, Die Endotoxinlehre. Münch. med. Wochenschr. 1906. 5.
114. Derselbe, Typhustoxin, Typhusantitoxin und Typhusendotoxin. Die Beziehungen zwischen Überempfindlichkeit und Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1907. 38.
115. Derselbe, Über Versuche mit verschiedenen Tuberkelbazillenderivaten. Berl. klin. Wochenschr. 1908. 30/31.
116. Derselbe und Teichmann, Die prognostische Bedeutung der konjunktivalen und kutanen Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. 2.
117. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. Beiträge z. Klinik d. Tub. Bd. IX.

Nachtrag.

Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien eine Studie Hamburgers („Die pathologische Bedeutung der Tuberkulinreaktion" Wien. klin. Wochenschr. 1908, 29), die eine sehr erfreuliche Bestätigung meiner seit August 1907 vertretenen Anschauung von der Immunität tuberkulöser Individuen gegen eine neue Infektion und der unter Umständen zweckmässigen Bedeutung der Überempfindlichkeit bildet. Hamburgers theoretische Überlegungen und klinische Beobachtungen sowie — wie aus einer Andeutung hervorgeht — experimentellen Erfahrungen unterstreichen geradezu meine obigen Mitteilungen. Auch Hamburger sieht nämlich in der Überempfindlichkeit bei Tuberkulose einen gelegentlich, und zumal unter praktischen Verhältnissen, fast immer zweckmässigen Zustand des einmal infizierten Organismus; denn er erblickt in ihr ebenso wie ich die Ursache der Immunität tuberkulöser Individuen gegen eine neue Infektion. Besonders bemerkenswert erscheint mir noch sein Hinweis auf die Tatsache, dass übereinstimmend mit unseren Erfahrungen die grosse Mehrzahl der Menschen am Ende des Kindesalters tuberkulös infiziert ist, und dass demgemäss die spezifische Bekämpfung der Tuberkulose in einer aktiven Schutzimpfung bestehen müsse, die im frühen Kindesalter stattzufinden habe.

Solange die Verwirklichung einer solchen Schutzimpfung nur ein frommer Wunsch ist, lege ich im Hinblick auf die praktischen Konsequenzen meiner Anschauung zunächst noch mehr Wert auf das der hygienischen Tuberkulosebekämpfung gewiesene Ziel: Verhütung massiger Tuberkuloseinfektionen im Kindesalter.

Im übrigen stelle ich an der Hand der zum Studium sehr zu empfehlenden Arbeit Hamburgers die Übereinstimmung seiner Ansichten mit den meinen mit Genugtuung fest.

Römer.

Aus der I. inneren Abteilung (Direktor: Prof. Dr. A. Fraenkel) und dem bakteriologischen Institut (Prof. L. Michaelis) des Krankenhauses Am Urban, Berlin.

Über die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkulose-Antikörper im Blute von Phthisikern.

Von

Dr. Sigismund Cohn,

Berlin-Boxhagen-Rummelsburg,

früher Assistenzarzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses.

I.

Vor zwei Jahren veröffentlichten Wassermann und Bruck (1) eine Reihe von Versuchen, die nach ihrer Ansicht beweisen, dass sowohl im tuberkulösen Gewebe, als auch im Blutserum von mit Tuberkulin behandelten Patienten ein Antistoff gegen das Tuberkulinum vetus Kochii nachweisbar sei. Diesen Antistoff nannten sie „Antituberkulin".

Zu seinem Nachweis bedienten sie sich einer zuerst von Bordet (2) angegebenen Versuchsanordnung. Sie beruht darauf, dass beim Zusammentreffen gewisser Antigene mit den zugehörigen Antistoffen gleichzeitig vorhandenes Komplement gebunden wird. Das Verschwinden freien Komplements wird dabei in eleganter Weise durch das Ausbleiben der Hämolyse nach weiterem Zusatz eines hämolytischen Systems (Blutkörperchen einer Tierart + zugehörigem hämolytischen Ambozeptor) demonstriert.

Dadurch, dass Wassermann in jüngster Zeit diese Versuchsanordnung mit so grossem Erfolge in nur wenig modifizierter Form auf das Gebiet der Lues übertragen und zur Serodiagnostik dieser Erkrankung benutzt hat, ist sie als „Komplementbindungs- oder auch Komplementablenkungsmethode" weiten ärztlichen Kreisen bekannt geworden. Ich kann deshalb darauf verzichten, näher auf ihr Wesen einzugehen und verweise in dieser Beziehung auf die zahlreichen Publikationen Wassermanns und seiner Schüler (3, 4).

Während die Zuverlässigkeit und die klinische Brauchbarkeit der Wassermannschen Luesreaktion von sämtlichen Nachuntersuchern bestätigt wurde, fanden die in der zu Anfang erwähnten Arbeit von Wassermann und Bruck (1) aufgestellten Behauptungen heftigen Widerspruch.

Verursacht ist diese Unstimmigkeit durch die Schwierigkeit der Versuchsanordnung, die zahlreiche Fehlerquellen in sich birgt.

Schon Wassermann und Bruck (1) weisen darauf hin, dass sowohl das als Antigen verwandte Tuberkulin als auch die auf „Antituberkulin" zu untersuchenden Organextrakte und Blutseren in grösseren Mengen jedes für sich allein imstande sind, Komplement zu binden. Sie verlangen deshalb, dass man sich in jedem Falle davon überzeuge, dass die im Hauptversuch verwandte Menge der einzelnen Agentien nicht schon an und für sich genüge, um Komplement abzulenken.

Demgegenüber betonen Weil und Nakayama (5) sowie Weil (6), dass auch diese Kautelen vor Missdeutungen nicht schützen. Sie führen ein Beispiel an, in dem das Gemisch zweier Agentien, die nichts miteinander zu tun haben (Tuberkulin und Choleraextrakt) in Mengen, die an und für sich keine Komplementbindung geben (0,1 Tuberkulin resp. 0,05 Choleraextrakt) deutliche Hemmung der Hämolyse bewirkte. Und so glauben sie, dass auch bei der Mischung von Tuberkulin und Serum in dem von Wassermann gewählten Mengenverhältnis ein Antituberkulingehalt des Serums vorgetäuscht werden kann, während es sich in Wirklichkeit um einfache, nicht spezifische Summation der antihämolytischen Kraft eines jeder der beiden Agentien handelt.

Diesem Einwand schliessen sich im wesentlichen auch Morgenroth und Rabinowitsch (7) auf Grund ihrer negativen Versuchsergebnisse an und halten ihn auch gegenüber einer inzwischen erschienenen, den Wassermannschen Befunden zustimmenden Arbeit Lüdtkes (8) aufrecht. Der Einspruch Morgenroths musste um so mehr Eindruck machen, als gerade dieser Forscher einer der ersten war, die die Zuverlässigkeit der Wassermannschen Luesreaktion in vollem Umfang bestätigen konnten (9).

Nach der Morgenrothschen Publikation ist nur noch eine Arbeit über unseren Gegenstand erschienen und zwar aus dem Institut Wassermanns, von seinem Schüler Citron (10). Auf die Ergebnisse dieser Arbeit komme ich noch zurück. In diesen Tagen, während der Niederschrift dieser Arbeit, berichtet noch Lüdtke über das Resultat der Fortsetzung seiner Untersuchungen (17).

Aus dem Gesagten erhellt, dass es bei einer erneuten Nachprüfung der Wassermannschen Befunde darauf ankommt, die Mengenverhältnisse so zu wählen, dass der Summationseinwand ausgeschlossen werden kann. Es muss in jedem Falle nachgewiesen werden, dass nicht nur die einfache, sondern auch die doppelte Dosis des Tuberkulins und des Serums an und für sich noch nicht imstande sind, die Hämolyse zu hemmen.

Diese Versuchsanordnung ist zuerst bei zwei Patienten von Citron durchgeführt und von Wassermann und Bruck in einer zweiten Arbeit (11) als Gegenbeweis gegen die Einwendungen Weils und Nakayamas angeführt worden. Ich selbst habe in allen Fällen diese Mengenverhältnisse innegehalten und bei jedem der auf diese Weise als positiv erkannten Fälle ausserdem noch in einem besonderen Versuch, die geringste Menge Tuberkulin bestimmt, mit welcher 0,2 des betreffenden Serums noch deutliche Komplementbindung gab.

Die eben beschriebene Versuchsanordnung ist durchaus nicht in allen bisher publizierten Fällen innegehalten worden. Dadurch leidet die Beweiskraft der in Frage kommenden Beobachtungen. Das gilt insbesondere von den Lüdtkeschen Versuchen, da dieser Autor nicht mit genau demselben hämolytischen System gearbeitet hat, wie Wassermann (Ochsenblut statt Hammelblut). Die Wahl des hämolytischen Systems ist aber, wie ich später an der Hand der Ranzischen Versuchsergebnisse zeigen werde, durchaus nicht gleichgültig.

Ich untersuchte die Seren von 3 Rindern und von 70 Menschen. Ausser durch die erheblich grössere Zahl der Fälle unterscheidet sich mein Material von dem Wassermanns, Lüdtkes, Morgenroths und Citrons dadurch, dass die Mehrzahl meiner Patienten Phthisiker waren, bei denen eine Behandlung mit Tuberkulin vor der Blutuntersuchung nicht stattgefunden hatte.

Als Komplement verwandte ich 0,1 Meerschweinchenserum. Das Serum wurde meist frisch verwandt, seltener nach ein- bis höchstens dreitägiger Aufbewahrung in eingefrorenem Zustande und einer Verdünnung von 1 : 10. Ältere Seren verwandte ich nicht, obwohl auch nach achttägiger Aufbewahrung im Gefrierapparat die Wirksamkeit des Komplements nur wenig abnimmt.

Als Antigen des hämolytischen Systems benutzte ich dreimal gewaschene Hammelblutkörperchen in 5%iger Lösung. Nur in den letzten Versuchsreihen kam eine 7%ige Lösung zur Anwendung, da das Blut des Hammels durch die zahlreichen Blutentziehungen sehr dünn geworden war. Selbstverständlich wurden Ambozeptor und Komplement gegen dieses Blut besonders ausgewertet.

Den hämolytischen Ambozeptor gewann ich durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit gewaschenem Hammelblut. Die mit 0,1 Komplement einfach lösende Dosis desselben betrug in den meisten Versuchsreihen 0,002, in wenigen anderen 0,003 und 0,004. Die Auswertung geschah mit 0,1 Komplement, das eine Stunde bei 37° gestanden hatte; die Ablesung des Titers erfolgte nach zwei-

stündiger Einwirkung bei 37°. Dabei wurde stets eine Kontrolle mit Meerschweinchenserum allein angesetzt, nachdem ich die Beobachtung gemacht hatte, dass zuweilen auch Meerschweinchensera allein in einer Dosis von 0,1 hämolytisch auf Hammelblut wirkten.

Zur Verwendung gelangte stets die dreifach lösende Dosis Ambozeptor. Mit dieser bewirkt noch 0,02 Komplement Hämolyse. Es musste also, wenn deutliche Hemmung der Hämolyse eintrat, mindestens 0,08, d. h. $^{8}/_{10}$ des zugesetzten Komplements unwirksam geworden sein. In den stark positiven Fällen wurde das Resultat auch bei Verwendung beliebig hoher Dosen des inaktivierten Ambozeptors nicht geändert, offenbar, weil hier das gesamte zur Verfügung stehende Komplement gebunden wurde.

Als Reagens auf den gesuchten Antistoff diente mir Höchster Alttuberkulin. 0,3 davon hemmte in fast allen Fällen die Hämolyse, 0,2 nur ganz vereinzelt. Zweimal machte ich die Beobachtung, dass das frisch aus den Fläschchen entnommene Tuberkulin sehr viel stärker antihämolytisch wirkte, als dasselbe Präparat, nachdem es in einer Verdünnung von 1:10 mehrere Tage im Eisschrank bei 0° aufbewahrt worden war. Ich verwandte deshalb nur abgestandene 10 oder 20%ige Stammlösungen. Eine erhebliche Änderung ihrer hemmenden Kraft trat, vom dritten Tag ab gerechnet, auch nach Wochen nicht ein.

Die auf Antikörper zu untersuchenden menschlichen Seren wurden inaktiviert (30′ auf 56° erhitzt) und eingefroren aufbewahrt. Die Rinderseren waren mit $^{1}/_{2}$% Phenol versetzt und wurden bei 0° im Eisschrank konserviert. Der Titer der so aufbewahrten positiven Seren erhielt sich wochen- und monatelang fast unverändert. Dass ein negatives Serum durch längeres Verbleiben im Gefrierapparat positiv wird, wie das bisweilen bei den Lues-Versuchen beobachtet worden ist, habe ich nie konstatieren können.

Ich untersuchte stets Reihen von 5—8 Fällen zu gleicher Zeit. Darunter befand sich jedesmal eine negative und eine positive Kontrolle, d. h. ein Serum, das mir von früheren Versuchen her als antikörperhaltig bekannt war und ein sicher antikörperfreies Serum. 0,1 und 0,05 Tuberkulin kamen mit je 0,2 Serum und 0,1 Komplement zusammen auf eine Stunde in den Brutschrank, ebenso 0,2 und 0,1 Tuberkulin allein, sowie 0,2 und 0,4 Serum allein mit je 0,1 Komplement. Das Gemisch wurde mit Kochsalz auf 3 ccm aufgefüllt. Nach 60 bis 90 Minuten erfolgte Zusatz der dreifach lösenden Dosis Ambozeptor, auf 1 ccm Volumen verdünnt, sowie von 1 ccm 5%igen Hammelblutes, so dass das Gesamtvolum der Mischung 5 ccm betrug. Nach Zusatz des hämolytischen Systems wurden die Röhrchen zwei Stunden im Brutschrank gelassen, wiederholt umgeschüttelt und häufig nachgesehen.

Das gewöhnliche Verhalten war folgendes: Die leere Kontrolle, d. h. das Röhrchen, welches nur das hämolytische System enthielt, war meist nach 20—30 Minuten gelöst. Schon früher, meist nach 15--20 Minuten, trat die Hämolyse in den Röhrchen ein, welche ausser dem hämolytischen System noch Serum enthielten und zwar gleichviel, ob es sich um positive oder negative Fälle handelte. Das Röhrchen, welches 0,1 Tuberkulin enthielt, war meist nach etwa 60 Minuten komplett; oft noch etwas früher trat die Lösung in den Gläschen ein, die ausser dem Tuberkulin noch normales, d. h. antikörperfreies Serum enthielten. Nach zwei Stunden schliesslich war die Hämolyse nur noch in der positiven Kontrolle, d. h. in dem Röhrchen ausgeblieben, welches Tuberkulin + antikörperhaltiges Serum enthielt, und ausserdem eventuell noch in einigen Reagensgläsern, in denen Tuberkulin + Patientenserum sich befand. Diese letzteren Fälle wurden dann als positiv bezeichnet und in besonderen Versuchen genauer ausgewertet.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, dass ich unter den etwa 80 verschiedenen Seris nur eins fand, welches auto-antikomplementär wirkte (Moreschi [5]), d. h. an und für sich die Hämolyse hemmte. Es war das Serum einer tuberkulösen Kuh, von dem 0,4 totale Hemmung der Hämolyse bewirkte, während 0,3 die Lösung nicht hinderte. Bei menschlichen Seris beobachte ich weder durch 0,2 noch durch 0,4 je eine Hemmung der Hämolyse; im Gegenteil beschleunigten, wie schon bemerkt, die Sera infolge ihres Gehaltes an Normalambozeptoren gegen Hammelblut gewöhnlich sogar die Hämolyse.

Diese Beobachtungen stehen scheinbar im Widerspruch zu denen von Ranzi (12), der unter 13 untersuchten menschlichen Seren 9 fand, die bereits in einer Dosis von 0,1 das Komplement ablenkten. Zum Teil mag es darauf zurückzuführen sein, dass Ranzi mit der doppelt lösenden Ambozeptordosis arbeitete, während ich die dreifach lösende Dosis verwandte. Hauptsächlich aber dürfte der Unterschied in unseren Befunden darauf beruhen, dass Ranzi mit einem anderen hämolytischen System arbeitete als ich, nämlich mit Hammelblut, Antihammelblutziegenserum und Kaninchenkomplement. Man sieht also, dass es notwendig ist, um gleichmässige Resultate zu erhalten, mit der von Wassermann angegebenen Kombination zu arbeiten.

(Von 9 Leichenseris, die Ranzi untersuchte, fand er nur eines, welches allein die Hämolyse hemmte. Er registriert diesen Unterschied zwischen dem Blut Lebender und dem Leichenblut, ohne ihn zu erklären. Bei Durchsicht seiner Tabellen finde ich, dass die Leichensera mittelst der Kombination Hammelblut, Ambozeptor vom Kaninchen und Komplement vom Meerschweinchen untersucht wurden, während die Patientensera mit der oben beschriebenen Kombination (Hammelblut, Ambozeptor von der Ziege, Kaninchenkomplement) geprüft wurden. Darauf dürfte der von Ranzi bemerkte Unterschied beruhen.)

Von den zahlreichen, auf die Weise angestellten Versuchsreihen führe ich nur eine als Beispiel an:

27. III. 1908:

Röhrchen	Tuberkulin	Serum Supplie	Serum Hiller	Serum Wind	Serum Langer	Serum Krüger	Höchster Tuberk.-immunserum	Komplement	Ampozeptor	5 % Hammelblut	Hämolyse nach 20′	30′ Brutschrank	70′	150′	20 Std. Eisschrank
1	0,2	—	—	—	—	—	—	0,1	0,006 [1]	1,0	—	—	co	co	co
2	0,1	—	—	—	—	—	—	0,1	0,006	1,0	—	—	co	co	co
3	0,1	0,2	—	—	—	—	—	„	„	„	—	—	—	0	0
4	0,05	0,2	—	—	—	—	—	„	„	„	—	—	—	0	0
5	—	0,2	—	—	—	—	—	„	„	„	complett	co [2]	co	co	co
6	—	0,4	—	—	—	—	—	„	„	„	complett	co	co	co	co
7	0,1	—	0,2	—	—	—	—	„	„	„	—	—	fast co	co	co
8	0,05	—	0,2	—	—	—	—	„	„	„	—	fast co	co	co	co
9	—	—	0,2	—	—	—	—	„	„	„	complett	co	co	co	co
10	—	—	0,4	—	—	—	—	„	„	„	complett	co	co	co	co
11	0,1	—	—	0,2	—	—	—	„	„	„	—	—	—	0	Kuppe
12	0,05	—	—	0,2	—	—	—	„	„	„	—	—	—	0	Kuppe
13	—	—	—	0,2	—	—	—	„	„	„	complett	co	co	co	co
14	—	—	—	0,4	—	—	—	„	„	„	complett	co	co	co	co
15	0,1	—	—	—	0,2	—	—	„	„	„	—	—	—	0	Kuppe
16	0,05	—	—	—	0,2	—	—	„	„	„	—	—	—	0	Kuppe
17	—	—	—	—	0,2	—	—	„	„	„	—	fast co	co	co	co
18	—	—	—	—	0,4	—	—	„	„	„	—	fast co	co	co	co
19	0,1	—	—	—	—	0,2	—	„	„	„	—	—	co	co	co
20	0,05	—	—	—	—	0,2	—	„	„	„	—	—	co	co	co
21	—	—	—	—	—	0,2	—	„	„	„	fast complett	co	co	co	co
22	—	—	—	—	—	0,4	—	„	„	„	fast complett	co	co	co	co
23	0,05	—	—	—	—	—	0,1	„	„	„	—	—	—	0	0
24	—	—	—	—	—	—	—	„	„	„	fast complett	compl.	co	co	co
25	—	—	—	—	—	—	—	„	—	„	—	—	—	0	0
26	—	—	—	—	—	—	—	—	0,006	„	—	—	—	0	

1½ Stunde Brutschrank bei 37°. (Columns Röhrchen to Komplement)

2½ Stunde Brutschrank bei 37°. (Columns Serum Hiller to 5 % Hammelblut)

[1]) Dreifach lösende Dosis. — [2]) co = complett.

Das Ergebnis dieser Reihe ist also:

Die Sera Hiller und Krüger enthalten keine Antikörper; die Sera Supplie, Langer und Wind enthalten Antikörper.

Sodann erfolgte die Auswertung der positiven Sera und ihr Vergleich mit dem Höchster Tuberkulose-Immunserum:

Beispiel.

Röhrchen	Tuberkulin	Serum Krüger	Serum Supplie	Höchster Tuberk.-Serum	Komplement	Ambozeptor	5 % Hammelblut	Hämolyse nach 2 Stunden
1	0,2	—	—	—	0,1	0,006	1,0	complett
2	0,1	0,2	—	—	„	„	„	complett
3	0,05	—	0,2	—	„	„	„	0
4	0,025	—	0,2	—	„	„	„	0
5	0,0125	—	0,2	—	„	„	„	fast 0
6	0,006	—	0,2	—	„	„	„	complett
7	0,003	—	0,2	—	„	„	„	complett
8	0,003	—	—	0,2	„	„	„	0
9	0,001	—	—	0,2	„	„	„	complett
10	—	—	—	0,2	„	„	„	complett
11	—	—	—	0,4	„	„	„	complett
12	—	—	—	—	„	„	„	complett

1 Std. bei 37°

2 Std. bei 37°

Ich berichte zunächst über das Ergebnis der Untersuchung von zwei tuberkelbazillenagglutinierenden Rinderseren, die mir von der Leitung der Serumabteilung der Höchster Farbwerke (Prof. Ruppel) in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden. Die Mitteilungen über die Vorbehandlung der betreffenden Rinder verdanke ich ebenfalls den Höchster Farbwerken.

I. Rind, seit etwa zwei Jahren mit intravenösen Injektionen auf Glyzerinbouillon gezüchteter lebender Tuberkelbazillen vom Typus humanus behandelt. (Nährboden nicht mitinjiziert.)

Erste Blutentnahme November 1907 zur Gewinnung von Serum 1.

0,2 Serum 1 + 0,006 Tuberkulin: totale Hemmung.
0,2 „ + 0,003 „ fast totale Hemmung.
0,2 „ + 0,0016 „ fast komplette Lösung.
0,2 „ + 0,0008 „ Lösung.

Kontrolle:

0,2 Tuberkulin allein: Lösung.
0,2 und 0,4 Höchster Serum 1 allein: Lösung.
0,05 Tuberkulin + 0,2 normales inaktives Rinderserum: Lösung.

Die Kuh hatte am 11. XI. 1907 auf 0,5 Tuberkulin nicht reagiert.

10. I. 1908 erneute Blutentnahme zur Gewinnung von Serum 2.

0,2 Serum 2 + 0,003 Tuberkulin: totale Hemmung.
0,2 „ + 0,00016 „ Küppchen.
0,1 „ + 0,003 „ Kuppe.
0,1 „ + 0,0016 „ Schleier.

Kontrolle wie oben.

19. II. 1908 Injektion (subk.) von 1,0 Trockensubstanz lebender Tuberkelbazillen in 100 ccm NaCl-Lösung.

6. III. 1908 Blutentnahme für Serum 3.

0,2 Serum 3 + 0,003 Tuberkulin: fast totale Hemmung.
0,1 „ + 0,003 „ fast totale Hemmung.
0,1 „ + 0,0016 „ fast komplette Lösung.
0,2 und 0,3 Serum 3 allein: Lösung.
0,4 Serum allein: fast totale Hemmung!
(Tuberkulin + Antituberkulin gleichzeitig im Serum?)

Die anderen Kontrollen wie oben.

14. III. 1908 Blutentnahme für Serum 4.

0,1 Serum 4 + 0,003 Tuberkulin: fast totale Hemmung.
0,1 „ + 0,0016 „ Küppchen.
0,1 „ + 0,0008 „ Lösung.
0,4 Serum 4 allein: Lösung.

Die anderen Kontrollen wie oben.

18. III. 1908 Ophthalmoreaktion auf 1 % Trockentuberkulin: negativ.

Wir sehen also, dass das Serum dieses Rindes mit noch etwa dem hundertsten Teil der Tuberkulinmenge Komplementbindung gab, die allein die Hämolyse nicht hemmte. Von Summation kann hier natürlich nicht die Rede sein. Wir konstatieren ferner, dass durch die Injektion von 1 g lebender Tuberkelbazillen nur eine geringe Hochtreibung des Antikörpergehaltes erzielt wurde. — Bemerkenswert ist schliesslich, dass 16 Tage nach der Injektion das Serum auto-antikomplementär wirkte, d. h. in einer Dosis von 0,4 allein die Hämolyse hemmte. Ob diese Eigenschaft, die nach weiteren acht Tagen verschwunden war, auf der gleichzeitigen Anwesenheit von Antigen und Antikörpern in dem Serum beruhte, lasse ich dahingestellt.

Das Serum von dem zweiten Rinde wirkte noch stärker:

II. Jungrind, immunisiert bis vor 1½ Jahren mit Typ. human., seit dieser Zeit mit Typ. bovin. Verträgt etwa die 500 fache tödliche Dosis. Letzte Injektion am 19. II. 1908: 0,5 g Trockensubstanz lebender Tuberkelbazillen des Typ. bovin. 18. III. 1908 Blutentnahme: Das Tier macht einen „vollkommen gesunden Eindruck“ und verträgt die Injektion ohne eingreifende Reaktionen.

Untersuchung des Serum:

0,2	Serum	+ 0,003	Tuberkulin:	totale Hemmung.
0,2	„	+ 0,001	„	Küppchen.
0,2	„	+ 0,0005	„	Schleier.
0,1	„	+ 0,0016	„	Küppchen.
0,1	„	+ 0,0008	„	dichter Schleier.
0,04	„	+ 0,02	„	totale Hemmung.
0,04	„	+ 0,01	„	Küppchen.
0,03	„	+ 0,02	„	fast totale Hemmung.
0,03	„	+ 0,01	„	Schleier.
0,02	„	+ 0,1	„	Küppchen.
0,02	„	+ 0,02	„	Schleier.

Kontrolle wie stets.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die dreifache Menge Serum (0,1 statt 0,03) noch den zehnten Teil der Tuberkulinmenge anzeigt, mit der ein Drittel des Serums Komplementbindung gibt (0,001 gegenüber 0,01). Zum Nachweis des Tuberkulins ist es also erheblich vorteihafter, sich grösserer Mengen des Serums zu bedienen.

Ich gehe jetzt zur Besprechung der Untersuchungsergebnisse von menschlichen Seris über.

In den folgenden kurzen Krankengeschichten habe ich die negativen Fälle nur ganz kurz, die positiven etwas ausführlicher behandelt. Die Stadieneinteilung geschah nach dem Turban-Gerhardschen Schema. Kräftezustand, Charakter der Temperaturkurve und Verlauf der Erkrankung sind in jedem Fall kurz angegeben. Besonders berücksichtigt wurde die Tuberkulinüberempfindlichkeit der einzelnen Patienten. Diese konnte nur selten durch subkutane Injektionen festgestellt werden. Die Prüfung geschah meist mittelst der Wolff-Eisnerschen Methode durch Einträufelung einer 1%igen Alt-Tuberkulinlösung in den Konjunktivalsack. (Bezeichnung: „Konj.-R. r.“ = Einträufelung in das rechte Auge, „Konj.-R. l.“ = Einträufelung in das linke Auge). In zahlreichen Fällen wurde auch die v. Pirquetsche Kutanreaktion angestellt und zwar mittelst 5, 10 und 25%iger Tuberkulinlösungen. Notiert wurde in jedem einzelnen Fall die Grösse der Papel in Millimetern, welche mittelst der stärksten Tuberkulinverdünnung noch erzielt wurde (z. B. Kut.-R +; 10% Tuberk. 6 : 7 mm). — Nur wenige Patienten waren vor der Blutuntersuchung mit subkutanen Injektionen von Tuberkulin behandelt worden. Die Injektionen sind in diesen Fällen besonders vermerkt und gleichzeitig angegeben, wie sich die Patienten den Injektionen gegenüber verhielten. Wenn besonders starke Escherichsche Stickreaktionen auftraten, wurde dieser Befund ebenfalls notiert.

Die Art und Weise der Untersuchung der Sera ist bereits oben geschildert worden. Bei einigen positiven und negativen Seris wurde auch die komplementbindende Kraft mit alkoholischen Extrakten aus luetischen Lebern geprüft (Wassermannsche Lues-Reaktion). Diese Untersuchungen hatte Herr Dr. Fritz Lesser die Freundlichkeit zu machen.

Ich gebe zunächst die Krankengeschichten der 15 positiven Fälle:

I. Positive Fälle.

1. Do. 33 J. 3660. Krank seit einigen Jahren, Stadium III. Leidlicher Kräftezustand. Selten afebril, meist subfebrile bis leichtfebrile Temperaturen; unregelmässige Kurve.

Konjunktivalreaktion: 25. XI. l. — 9. XII. r —.

Kutanreaktion (25% Tuberkulin) 19. III. schw. +. (Kl. Papel 3:2 mm).

Subkutanreaktion cf. weiter unten.

Blutentnahme am 3. III.

0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

(Desgl. mit 0,1, 0,05, 0,025 Tuberk.)

Verlauf: Pat. verträgt eine Tuberkulinkur (Beginn 14. III. 1908) gut. 15. IV. gebessert entlassen. 9 Pfund Zunahme.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

2. Mü. 46 J. 5004. Krank seit 1 Jahr, Stadium II. Fieberlos. Leidlicher Kräftezustand.

Konjunktivalreaktion 20. II. r. +. 24. II. l. +.

Kutanreaktion 20. III. + (10% Tbk. 5:4 mm).

3. III. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

Verlauf: Lungenprozess schreitet fort. Körpergewicht schwankt. Eine am 23. II. begonnene Tuberkulinkur lässt sich wegen allzugrosser Überempfindlichkeit des Patienten gegen Tuberkulin nur schwer durchführen. Pat. reagiert bereits auf 0,00004 Alttuberkulin (am 6. III. mit 2° Temp.-Erhöhung) und auf 0,00006 Tuberkulin (am 14. III mit dreitägigem Fieber).

Bem. Vor der Blutentnahme hatte Patient innerhalb von 8 Tagen nur drei Injektionen erhalten und reaktionslos vertragen. Die Dosen waren: 0,000006, 0,00001 und 0,00002; die letzte Dosis wurde am 2. III., d. h. einen Tag vor der Blutentnahme verabreicht.

3. Roi. 20 J. 5253. Krank seit 1 Jahr. Geringer Kräftezustand. Stadium II—III. Temperatur schwankend, häufig leicht febril, meist afebril.

Konjunktivalreaktion 8. III. l. +.

Kutanreaktion 20. III. stark +.

(10% Tuberkulin. Papel 7:6 mm.)

Auf Bovinfiltrat stärkere Reaktion als auf Filtrat von Typ. hum.

(Papel 4 mm, bezw. 2 mm).

Subkutanreaktion cf. unten.

Blutentnahme 7. III.

0,1 Serum + 0,05 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,014 „ totale Hemmung.

0,2 „ + 0,007 „ kleines Küppchen (geringe Hemmung).

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

Verlauf: Tuberkulinkur seit 15. III. Starke Reaktionen auf sehr geringe Dosen. 6. V. 1908 auf $^{15}/_{10000}$ mg Neutuberkulin-Bazillen-Emulsion Reaktion mit 38,6. 16. V. Nach $^{1}/_{1000}$ mg 37,7.

25. V. Zweite Blutentnahme:

Noch sehr reichlich Antituberkulin! Trotzdem erweist sich Pat. weiterhin sehr stark überempfindlich; reagierte am 23. V. auf $^{1}/_{100}$ mg Trockensubstanz der

Bazillen-Emulsion mit 40,8° Temperatur. Keine Gewichtszunahme. Lungenbefund stationär.

4. Su. 27. J. Krank seit 2 Jahren. Stadium III. Geringer Kräftezustand. Temperatur schwankend, nicht febril.

Konjunktivalreaktion 24. III. r. +.

Subkutanreaktion cf. unten.

Blutentnahme 23. III.

0,2 Serum + 0,025 Tuberkulin: totale Hemmung.
0,2 „ + 0,0125 „ fast totale Hemmung.
0,2 „ + 0,006 „ Lösung.

Kontrollen wie stets.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

27. III. auf 0,005 Tuberkulin Reaktion (39,2).

28. III. Zweite Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,012 Tuberkulin: Hemmung (Küppchen).
0,2 „ + 0,02 „ grosse Kuppe.

28. IV. Untersuchung der Pleuraflüssigkeit:

1. 0,2 Pl.-Fl. + 0,02 Tuberkulin: totale Hemmung.
0,2 Pl.-Fl. + 0,012 „ grosse Kuppe.

Also Antituberkulin stark +.

2. 0,2 Pl.-Fl. + 0,4 Tuberkuloseserum Höchst: Lösung.

Ebenso 0,4, 0,6, 0,8 1,0 Pl.-Fl. + je 0,4 Tuberkuloseimmunserum: komplette Lösung (in 30°).

Gleichzeitig angesetzt

0,001 Tuberkulin + 0,4 Höchster Serum: deutliche Hemmung.

Also: in der Pleuraflüssigkeit kein „Tuberkulin“ nachweisbar.

Verlauf: Lungenprozess stark progredient. Gewichtsabnahme. Fieber. Kräfteverfall.

Die bisher aufgeführten vier Patienten, ausserdem der unter 11. erwähnte Fall, wiesen also einen verhältnismässig sehr hohen Antikörpergehalt auf. Noch 0,01, d. h. etwa der zwanzigste Teil der allein eben nicht mehr hemmenden Dosis Tuberkulin ergab mit 0,2-Serum Komplementbindung. Gemessen an der geringsten Dosis Tuberkulin, mit der 0,2 des Serum noch Komplementbindung gibt, war der Antikörpergehalt der vier menschlichen Seren etwa $^1/_4$ von dem des spezifischen Rinderserums Nr. 1, von dem 0,2, gleichzeitig geprüft, noch mit 0,003 Tuberkulin Hemmung ergab.

In den folgenden zehn Fällen (5—10, 12—15) war der Antikörpergehalt zwar kein so grosser; jedoch war er deutlich genug, um auch hier den Einwand nichtspezifischer Summationswirkung zu widerlegen.

5. Win. 33 J. 4890. Krank seit 3 Jahren. Mässiger Kräftezustand. Leichtfebrile Temperaturen. Stadium II.

Konjunktivreaktion 14. II. l. —

Blutentnahme 24. III.:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: grosse Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ grosse Kuppe.

Die genauere Auswertung konnte erst am 28. III. vorgenommen werden. Sie ergab:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: komplette Lösung.

0,2 „ + 0,05 „ Hemmung (Kuppe).

0,2 „ + 0,025 „ geringe Hemmung (dichter Schleier).

Bei dieser Prüfung hemmte also das Serum mit einer geringeren Tuberkulinmenge stärker, als mit einer grösseren (cf. auch Fall 7, 11 und 13).

Verlauf: Ungünstig. Progredienz des Lungenprozesses. Gewichtsabnahme.

6. Schü. 38 J. 4240. Krank seit 2 Jahren. Stadium III. Kräftezustand gering. Temperatur unregelmässig, häufig leicht febril.

Konjunktivreaktion: 1. I. S. — 7. I. l. — 25. I. r. ?

Kutanreaktion: 20. III. schw. + (10 % Tuberk.).

Nach 0,00001 Alttuberkulin am 8. II. und 0,00002 Alttuberkulin am 10. II. anscheinend Reaktion mit Fieber (38,1) und Allgemeinerscheinungen, so dass Tuberkulinkur ausgesetzt werden musste.

15. III. Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ kleine Kuppe.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion positiv.

Verlauf: Progredienz des Lungenprozesses. Keine Gewichtszunahme.

7. Gü. 21 J. 5578. Krank 1/2 Jahr. Stadium III. Hochgradige Schwäche und Anämie. Temperatur unregelmässig, oft hochfieberhaft.

Konjunktivreaktion 2. IV. r. schw. +.

30. III. Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Küppchen.

0,2 „ + 0,05 „ grosse Kuppe.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

Verlauf: Rapide Progredienz. Exitus am 8. IV. 1908.

Auch in diesem Falle war auffallend, dass die Hemmung der Hämolyse mit der grösseren Menge Tuberkulin (0,1) geringer war, als die mit der Hälfte des Antigens (0,05).

Noch deutlicher trat dieser Befund am 6. IV. hervor, nachdem das Serum also eine Woche eingefroren aufbewahrt worden war:

0,2-Serum + 0,2-Tuberkulin: kleines Küppchen.

0,2- „ + 0,1- „ grosse Kuppe.

0,2- „ + 0,05-Tuberkulin: grosse Kuppe.

Ähnliche Befunde wurden, wie aus den gemachten Zahlenangaben hervorgeht, in den Fällen 5, 11 und 13 erhoben.

Diese Befunde erinnern an das von L. Michaelis studierte Ausbleiben der Präzipitation bei Vermehrung der Menge des Präzitinogens (13) und an die von Moreschi beschriebenen analogen Verhältnisse bei der Komplementbindung durch eiweisspräzipitierende Sera (14). Sie sind gleichzeitig der beste Beweis gegen eine Erklärung der Komplementbindung durch irgendwelche Summationswirkungen.

8. Hu. 29. J. 5418. Krank 1/2 Jahr. Stadium II. Kräftezustand gering. Temperatur häufig subfebril.

Konjunktivreaktion 17. III. l. +.

Kutanreaktion 20. III. stark +.

(10% Tuberk. Papel 10:10 mm).

21. III. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ Küppchen.

Verlauf: Gut. Lungenprozess stationär. Langsame aber stetige Gewichtszunahme. Vorsichtige Tuberkulinkur wird gut vertragen.

9. Heck. 39 J. 4705. Krank seit 1/2 Jahr. Stadium II—III. Kräftezustand leidlich. Temperatur normal, zuweilen subfebril.

4. II. Konjunktivreaktion r. +.

19. III. Kutanreaktion stark +.

(5% Tuberk. 12:5 mm).

Tuberkulininjektionen

6. II. 0,00015, 10. II. 0,0004, 13. II. 0,0002, 20. II. 0,0002.

Dabei stets kleine Reaktionen mit starker Affektion des Allgemeinbefindens. Deshalb von jetzt ab geringere Dosen

28. II. 0,00001, 2. III. 0,00002, 6. III. 0,00003,

ohne Reaktion.

Jetzt, am 9. III. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ Küppchen.

Derselbe Befund später wiederholt erhoben.

Konjunktivreaktion I. IV. l. +.

Verlauf: Sehr vorsichtig fortgeführte Tuberkulinkur wird gut vertragen. Stets starke Stichreaktionen. Besserung des Lungenbefundes. Vom 1. II. bis 18. IV. 22 Pfund Zunahme.

10. La. 40 J. 5110. Krank seit 3 Jahren. Wiederholt Hämoptoe. Zum letzten Male 26. II. 1908. Fieberlos. Stadium I—II. Guter Kräftezustand. (Verschärftes Atmen, Schallerhöhung und vereinzeltes Rasseln über den l. Oberlappen bei der Aufnahme. Bei der Entlassung am 8. IV. nur noch vereinzeltes Knacken über dem l. Oberlappen.)

Blutentnahme am 23. III.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,05 „ grosse Kuppe.

Derselbe Befund wiederholt erhoben.

Konjunktivreaktion 27. III. r. +.

Subkutanreaktion: am 28. III. auf 0,001 Tuberkulin keine Reaktion.

Verlauf: Günstig. Besserung des Lungenbefundes. Gewichtszunahme. Erheblich gebessert in eine Lungenheilstätte entlassen.

11. Slowinski. 28. J. 692. Stadium III. Fieberlos.

13. V. Konjunktivreaktion +.

15. V. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: geringe Hemmung (kl. Küppchen).

0,2 „ + 0,1 „ starke Hemmung (grosse Kuppe).

0,2 „ + 0,05 „ totale Hemmung (grosse Kuppe, Flüssigkeit darüber ungefärbt).

0,2 „ + 0,01 „ totale Hemmung.

Bei wiederholter Untersuchung derselbe Befund.
Verlauf: Günstig.

12. Meier. 43. J. 598. Stadium III. Fieberlos.
9. V. Konjunktivalreaktion +.
15. V. Blutentnahme:
0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: grosse Kuppe.
(0,2 Tuberkulin allein: Lösung.)
Verlauf: Günstig. Gewichtszunahme.

13. Lang. 56 J. 841. Stadium III. Fieberlos.
2. VI. Blutentnahme.
0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: geringe Hemmung.
0,2 „ + 0,1 „ fast totale Hemmung.
Verlauf: Günstig.

14. Poppke. 53 J. 565. Stadium II—III. Leichtes Fieber.
1. V. Konjunktivreaktion +. Vom 9. V. ab Tuberkulinkur beginnend mit 0,00001 Alttuberkulin. Letzte Dosis 30. V. (0,00025). Keine Reaktionen.
2. VI. Blutentnahme.
0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: totale Hemmung.
0,2 „ + 0,1 „ starke Hemmung.
0,2 „ + 0,05 „ mässige Hemmung.
Verlauf: Günstig. Gewichtszunahme.

15. Kleet. 24 J. 447. Stadium II—III. Kehlkopfphthise.
1. V. Konjunktivreaktion +.
25. V. Blutentnahme.
0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: grosse Kuppe.
Verlauf: Nicht günstig. Lungen- und Kehlkopfveränderungen progredient.

Überschauen wir die 15 Patienten, deren Serum „Antituberkulin“ enthielt, so können wir zunächst konstatieren, dass es sämtlich offene, d. h. Bazillen auswerfende, Tuberkulosen des II. und III. Stadiums sind. Damit ist aber das Gemeinsame der Fälle erschöpft. Im übrigen zeigen sie untereinander die grössten Verschiedenheiten. Wir finden unter ihnen Patienten von gutem (Fall 10), mässigem (7) und sehr schlechtem Kräftezustand; fieberlose Formen (2, 8, 9, 10) und Fälle mit zum Teil recht hohem Fieber (4, 7). Wir sehen Erkrankungsformen mit starker Heilungstendenz (9, 10), Fälle von mehr stationärem Charakter (1, 8) aber auch, besonders zahlreich, stark progrediente Formen von ausgesprochen toxischem Allgemeineindruck (4, 5, 6, 7).

Trotz hohen „Antituberkulin“gehalts kann also die Krankheit stark progredient sein. Andererseits werden wir unter den später aufzuführenden negativen Fällen zahlreiche kennen lernen, die trotz fehlenden Antituberkulingehaltes durchaus günstigen Verlauf nehmen und ausgesprochene Heilungstendenz zeigen. Schon aus diesen Beobachtungen ersehen wir, dass dem „Antituberkulin“ durchaus

nicht etwa, wie sein Name vielleicht glauben machen könnte, eine klinisch konstatierbare heilende, anti- toxische oder antiinfektiöse Wirkung zuzuschreiben ist. Auf die Beziehungen des Antituberkulins zur Tuberkulinüberempfindlichkeit komme ich im zweiten Teil meiner Arbeit noch ausführlich zurück, möchte aber schon darauf aufmerksam machen, dass sich unter den eben aufgeführten 15 positiven Fällen Patienten mit positiver (2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15), schwach positiver (7) und negativer (1, 5, 6) Konjunktivalreaktion befinden, offenbar also die verschiedensten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit.

Hinweisen möchte ich ferner auf die Tatsache, dass 4 daraufhin untersuchte antituberkulinhaltige Sera mit den erwähnten Organextrakten keine Komplementbindung gaben (Fälle: 1, 3, 4, 7; bei dem Fall 6, dessen Serum sowohl mit Tuberkulin als auch mit den Organextrakten Komplementbindung gab, konnte nachträglich eine frühere luetische Infektion anamnestisch festgestellt werden). Zusammengehalten mit dem aus den späteren Krankengeschichten zu entnehmenden Befunde, dass zahlreiche andere Fälle, die mit Tuberkulin die Hämolyse nicht hemmten, die Wassermannsche Lues-Reaktion geben (z. B. die Fälle 17, 18, 19, 20 u. a.), ist diese Feststellung also ein erneuter, wenn auch kaum mehr nötiger Beleg für die strenge Spezifität dieser Reaktionen.

Dass die meisten der 15 antituberkulinhaltigen Fälle nicht mit subkutanen Tuberkulininjektionen vorbehandelt waren, also spontan, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung das Antituberkulin gebildet hatten, habe ich schon erwähnt. Die Fälle 2, 6, 9, 14 hatten vor der Blutuntersuchung Tuberkulininjektionen erhalten, jedoch so geringe Dosen (hundertstel und tausendstel Milligramme), dass auch bei ihnen mit grösster Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass die Antikörper sich unabhängig von den Tuberkulininjektionen gebildet haben, also wohl schon vor den Injektionen vorhanden gewesen sind.

Ich bespreche nun die negativen Fälle und zwar der Reihe nach klinisch Nichttuberkulöse (9 Fälle), Tuberkuloseverdächtige aus geschlossenen Tuberkulosen (13 Fälle) und offene Tuberkulosen (36 Fälle); zum Schluss ausserdem noch zwei Fälle von Miliartuberkulose.

II. Negative Fälle.

In allen Fällen ergab 0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin, sowie 0,2 Serum + 0,05 Tuberkulin keine Hemmung der Hämolyse.

A. Nichttuberkulöse.

16. Ku. 4999. Nephrit. chron. interstit.
Blutentnahme 2. III.

17. Eberhardt. Tabes dorsal.
Bem. Lues-Reaktion (Wassermann) positiv.
18. Schwede. Lues II.
Bem. Lues-Reaktion positiv.
19. Fall 97. Lues.
Bem. Lues-Reaktion positiv.
20. Bersdorf. Luetische Leberzirrhose (Geprüft Aszites).
Bem. Lues-Reaktion positiv.
21. Tro. 1540. Chron. Sepsis. Anämie.
Pirquet positiv.
22. Andr. 5125. Polyarthritis, alte Lues.
Bem. Lues-Reaktion negativ.
23. Grossmann. Pleurit. exsud. postpneumonic.
Untersucht Pleuraflüssigkeit.
24. Horst. 5093. Lungentumor. (Blutentn. 4. IV.).
25. Manczinski. Lungenkarzinom.

Sämtliche untersuchten Nichttuberkulösen zeigten also kein Antituberkulin im Blut. Darunter befanden sich vier (Fälle 17, 18, 19, 20), deren Serum mit alkoholischen Extrakten aus Menschenherzen, sowie mit Extrakten aus luetischer Leber Komplementablenkung gaben (cf. oben).

B. Tuberkuloseverdächtige und Tuberkulöse des I. Stadiums ohne Bazillen im Auswurf.

26. Müll. 4473. 27 J. Hereditär belastet. Kein deutlicher Lungenbefund. Husten. Nachtschweisse.

Konjunktivreaktion 16. I. r. ?.

Diagnostische Tuberkulininjektion:

20. I. 0,001 ohne Reaktion.
24. I. 0,001 ohne Reaktion.
26. I. 0,004 Reaktion (37,9).
30. I. 0,001 ohne Reaktion.
1. II. 0,003 starke Reaktion:

Anstieg von 36,5 auf 39,5, Abfall erst nach 24 Stunden. Während der Reaktion Aufflammen des rechten Auges.

Blutentnahme am 11. II., d. h. 10 Tage nach der Reaktion: Kein Antituberkulin.

27. Zech. 4682. Undeutlicher Lungenbefund.

Konjunktivreaktion 31. I. l. —

I. II. Injektion von 0,003 Tuberkulin. Starke Reaktion (38,6, 24 Stunden lang). Starke Escherichsche Stichreaktion.

11. II., also 8 Tage nach der Reaktion, Blutentnahme: Kein Antituberkulin.

13. II. R. Auge. Konjunktivreaktion negativ.

29. Rei. 4580. Undeutlicher Befund über der rechten Spitze.

25. I. Konjunktivreaktion r. —.
28. I. 0,001 Tuberkulin ohne Reaktion.
31. I. 0,005 Tuberkulin ohne Reaktion.
4. II. 0,01 Tuberkulin.

5. II. Starke Reaktion (39,0) mit Aufflammen des rechten Auges.
12. II., also 7 Tage nach der Reaktion, Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
13. II., Konjunktivreaktion l. +.

29. Har. 5247. Husten. Nachtschweisse. Rechtsseitiger Spitzenkatarrh. Keine Tuberkelbazillen. Hereditär belastet.
Blutentnahme 6. III. Kein Antituberkulin.
Konjunktivreaktion 7. III. r. —.
8. III. r. +.

30. Kiesow. 5138. Linksseitiger Spitzenkatarrh. Frau und Kind tuberkulös.
Konjunktivreaktion 29. II. r. —.
2. III. l. —.
Kutanreaktion 18. III. stark +. (10% Tuberk. Papel 7 : 7 mm).
Blutentnahme 7. III.
Vom 12. III. ab Tuberkulinkur, die gut vertragen wird. Dabei wiederholt starke Escherichsche Stichreaktionen.

31. Monz. 5194. Polyarthritis. Latente Tuberkulose (Anämie, subfebrile Temperaturen). Spärliches Knacken über beiden Spitzen.
4. III. Konjunktivreaktion l. +.
Blutentnahme 5. III.

32. Pahlk. 5198. Krank 4 Wochen. Rechtsseitiger geringer Spitzenkatarrh. Zuweilen subfebrile Temperaturen.
14. III. Konjunktivreaktion r. —.
19. III. Kutanreaktion +. (10% Tuberk. 5 : 5 mm.)
Blutuntersuchung 13. III.

33. Hahn. 4915. Kränkelt seit Jahren. Spärliches feinblasiges Rasseln über der l. Spitze. Häufig subfebrile Temperaturen.
Konjunktivreaktion 14. II. r. — (1% Tuberkulin).
18. II. l. — (2% Tuberkulin).
20. II. l. + (2% Tuberkulin).
Kutanreaktion 19. III. stark +. (5% Tuberk. 5 : 6 mm).
Tuberkulinkur (Alttuberkulin). Stets Stichreaktionen.
28. II. 0,00001 ohne deutliche Reaktion.
2. III. 0,00002 „ „ „
6. III. 0,00004 „ „ „
9. III. 0,00007 deutliche Reaktion (37,6°. Temperaturdifferenz 0,6°).
12. III. 0,0001 Reaktion (37,5).
14. III. 0,00015 „ (37,4. Differenz 0,4°).
16. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

34. Matsch. 27 J. 5347. Verdächtige Erscheinungen über den Spitzen.
13. III. Konjunktivreaktion ?
17. III. Blutentnahme.
Vom 18. III. ab Tuberkulinkur. Starke Überempfindlichkeit. Starke Reaktion schon auf 0,0004 Tuberkulin.

35. Na. 28 J. 4724. Stadium I.
Konjunktivreaktion 14. II. —.
Blutentnahme 6. II.
Verlauf günstig.

36. Jahn. 5568. 17 J. Krank seit einigen Wochen. Pleuritis exsud. Anämie.
26. III. Konjunktivreaktion r. +.
30. III. Blutentnahme.
2. III. Konjunktivreaktion l. +.
5. III. Auf 0,001 Tuberkulin starke Reaktion (38,5).

37. Nath. 31 J. Heriditär belastet. Seit Jahren Husten. Doppelseitiger Spitzenkatarrh (Rasseln).
2. IV. Konjunktivreaktion l. —.
3. IV. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
5. IV. Auf 0,001 Tuberkulin typische Reaktion (37,6). Starke Stichreaktion.
Bei der anschliessenden Tuberkulinkur erweist sich Pat. als ziemlich stark überempfindlich. (Reaktion auf 0,0006 Tuberkulin. Starke Stichreaktionen.)

38. Wiech. 48 J. 5543. Krank seit 3 Jahren. Wiederholt Hämoptoe. Rasseln und Schallverkürzung über dem l. Oberlappen und Unterlappen. Normale Temperatur. Leidlicher Kräftezustand. Nie Tuberkelbazillen im Sputum.
14. III. Konjunktivreaktion l. negativ.
15. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
16. III. Konjunktivreaktion l. +.
1. IV. Konjunktivreaktion r. ?
Bei Tuberkulinkur (vom 27. III. ab) erweist sich Pat. stark überempfindlich. Reaktion auf 0,00002 und 0,00008. Starke Stichreaktionen. Günstiger Verlauf.

C. Offene Tuberkulosen (Tuberkelbazillen im Sputum).

39. Weip. 5202. 34 J. Hereditär belastet. Krank seit 10 Jahren. Fieberlos. Geringer Lungenbefund (Stadium I—II). Guter Kräftezustand.
4. III. Konjunktivreaktion l. —.
5. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
Vom 9. III. ab Tuberkulinkur.
12. III. Konjunktivreaktion r. + +.
18. III. bereits auf 0,00015 Tuberkulin starke Reaktion (38,6). Auch später häufig kleine Reaktionen. Stets Stichreaktionen.
Verlauf im ganzen günstig.

40. Raud. 5331. 34 J. Krank seit 4 Jahren. Kräftig. Fieberlos. Stadium I. Später wurden Tuberkelbazillen nachgewiesen.
Blutentnahme 16. III. Kein Antituberkulin.
17. III. Konjunktivreaktion l. +.
18. III. Kutanreaktion stark +. (10% Tuberk. 10 : 7 mm).
Tuberkulinkur gut vertragen (Stichreaktionen). 27. V. 50 mg Alttuberkulin ohne Reaktion. Trotzdem bei zweiter Blutuntersuchung am 2. VI. kein Antituberkulin. In den nächsten zwei Wochen bis 100 mg Tuberkulin reaktionslos vertragen!

41. Rügen. 36 J. 4532. Krank seit 2 Jahren. Temperatur meist febril. Geringer Kräftezustand. Stadium II.
Blutentnahme 24. III. Kein Antituberkulin.
Verlauf ungünstig. Gewichtsabnahme. Progredienz des Lungenprozesses.

42. Krüger. 18. J. 3505. Krank seit 3/4 Jahren. Hereditär belastet. Stadium II. Kräftezustand gering. Temperatur häufig febril, meist normal oder subfebril. Nephritis. Wiederholt Hämoptoe.

Blutuntersuchung 24. III. Kein Antituberkulin.
Verlauf: Lungenprozess progredient. Rapide Gewichtsabnahme.

43. Friederike H. 53 J. 2114. Krank seit 6 Jahren. Stadium III. Reduzierter Kräftezustand. Temperatur normal, oft subnormal. Nephritis.
Blutentnahme 18. III. Kein Antituberkulin.
Konjunktivreaktion 16. XII. 1907 l. negativ.
Verlauf: Gewichtszunahme. Starke Progredienz des Lungenprozesses.

44. Albrecht. 28 J. 5481. Krank seit 1 Jahr. Stadium III. Dauerndes Fieber. Kachexie.
Blutuntersuchung 1. III. Kein Antituberkulin.
Konjunktivreaktion 25. IV. —.
Verlauf: Kräfteverfall. Progredienz.

45. Agnes Wittk. 27 J. 2898. Krank seit 9 Jahren. Stadium II—III. Geringer Kräftezustand. Temperatur oft subfebril.
17. III. Konjunktivreaktion r. —.
5. IV. Kutanreaktion negativ (25 % Tuberk.)
Blutuntersuchung 19. III. Kein Antituberkulin.
Verlauf: Kräfteverfall. Progredienz.

46. Schmidt. 5259. Hereditär belastet. Krank seit 2½ Jahren. Kräftezustand leidlich. Fieberlos. Stadium II.
Blutentnahme 30. III.
1. IV. Konjunktivreaktion r. +.
Tuberkulinkur vom 8. IV. ab gut vertragen. Starke Stichreaktionen. Fieberreaktion auf 0,0001 (21. IV.).
Verlauf günstig.

47. Müller. 5180. 57 J. Krank 4 Jahre. Meist fieberlos. Guter Kräftezustand. Stadium II.
29. II. Konjunktivreaktion +.
15. III. Blutentnahme.
Kutanreaktion +. (10 % Tuberk. Papel 5 : 5).
Tuberkulinkur mit schneller Steigerung ohne Fieberreaktionen vertragen. Starke Stichreaktionen.
Verlauf günstig.

48. Bethke. 26 J. Krank 1 Jahr. Stadium III. Kachexie. Fieber (38—39).
13. III. Blutentnahme.
Konjunktivreaktion 14. III. r. +.
Kutanreaktion 19. III. +. (10 % Tuberk. 7 : 6 mm).
Verlauf stark progredient.

49. Ullr. 47 J. 4204. Krank 2 Jahre. Kachexie. Fieber. Stadium III.
30 XII. Konjunktivreaktion r. —. 1. I. Kutanreaktion r. —.
15. I. Kutanreaktion l. schw. +.
21. III. Blutentnahme.
9. IV. Kutanreaktion +. (10 % Tuberk. 10 : 10 mm).
Auf Bovinfiltrat stärker als auf Humanfiltrat (9 : 9 resp. 9 : 6).
Verlauf: Langsam progredient. Geringe Gewichtszunahme.

50. Schulz. 42 J. Krank 5 Jahre. Stadium I—II. Kräftezustand leidlich. Temperatur subfebril.

26. III. Konjunktivreaktion r. ?
30. III. Blutentnahme.
6. IV. Konjunktivreaktion l. +.
Verlauf gut.

51. Bernh. 55 J. Hereditär belastet. Krank 4 Jahre. Geringer Ernährungszustand. Fieberlos. Stadium III.
Blutentnahme 3. IV.
4. IV. Konjunktivreaktion r. +.
Verlauf stationär. Gewichtszunahme.

52. Wilsk. 44 J. 4349. Krank 1—2 Jahre. Stadium I—II. Guter Kräftezustand. Fieberlos.
8. I. Konjunktivreaktion r. —
25. I. Konjunktivreaktion l. +.
Vom 29. I. ab Tuberkulinkur. Beginn mit 0,00001. 4. II. Reaktion (38°!) auf 0,001. 8. II. Reaktion (39°!) auf 0,0004 mit starkem Aufflammen des l. Auges. Später noch häufig kleine Reaktionen. Am 18. III. auf 0,0009 keine Reaktion.
Am 21. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
Regelmässige Stichreaktionen. Am 21. IV. wird 0,005 reaktionslos vertragen.
Verlauf günstig. Gewichtszunahme. Besserung des Lungenprozesses.

53. Helterhof. 34 J. Krank 2 J. Stadium I. Guter Kräftezustand. Fieberlos. Bis zum 4. III. 1908 4 Wochen lang mit Antituberkuloseserum Marmorek behandelt (28 Spritzen rektal)!
10. IV. Kein Antituberkulin.
11. IV. Konjunktivreaktion r. +.
Verlauf günstig. Gewichtszunahme.

54. Gleich. 28 J. 4753. Krank 3 Jahre. Stadium II. Guter Kräftezustand. Fieberlos.
18. VIII. 1907 Konjunktivreaktion l. + +.
Vom 20. II. 1908 ab Tuberkulinkur. Vielfach geringe Reaktionen (1/2°). 2. IV. werden 0,0045 reaktionslos vertragen.
28. II. Erste Blutentnahme Kein Antituberkulin.
3. IV. Zweite Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
5. IV. Auf 0,0065 keine Reaktion. 7. IV. 0,007 ohne Reaktion. 14. IV. 0,01 minimale Reaktion (37,5 am Tage nach der Injektion). 21. IV. 0,01 ohne Reaktion. (Nur Stichreaktion).
Verlauf günstig. 12 Pfund Gewichtszunahme. Stationärer Lungenprozess.

55. Wolk. 23 J. 3837. Krank 2 J. Wiederholt Hämoptoe. Stadium III. Kräftezustand leidlich. Fieberlos.
9. XII. 1907 Konjunktivreaktion l. +.
Vom 29. I. ab Tuberkulinkur, beginnend mit 0,000001. Starke Überempfindlichkeit. Fieberhafte Reaktion schon auf 0,00002. Langsame Überwindung des anaphylaktischen Stadiums.
9. III. 0,0001 ohne Reaktion.
Kurz vor der Injektion Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
Späterer Verlauf günstig. 7 Pfund Zunahme. Lungenbefund stationär.

56. Schmi. 21 J. 5276. Krank 1 Jahr. Stadium II. Geringer Kräftezustand. Leichtes Fieber.
13. III. Blutentnahme.

14. III. Konjunktivreaktion l. + (schwach).
19. III. Kutanreaktion (10 % Tuberk.) +. (3 : 3 mm).
Vom 18. III. ab Tuberkulinkur. Wird gut vertragen.
Günstiger Verlauf.

57. Ritt. 46 J. 2848. Hereditär stark belastet. Krank 4 Jahre. Stadium III. Fieberlos. Guter Kräftezustand.
7. X. 1907 Konjunktivreaktion r. + +.
28. II. Blutentnahme.
Verlauf ziemlich günstig. Sehr langsame Progredienz. Gewichtszunahme.

58. Scheid. 57 J. 5193. Krank 2 Jahre. Kachexie. Subfebrile Temperaturen. Stadium III.
4. III. Konjunktivreaktion r. —
17. III. Kutanreaktion + (5 % Tuberk. 5 : 3 mm, 10 % Tuberk. 7 : 7 mm).
6. III. Blutentnahme.
Verlauf: Rapide Progredienz. 23. III. Pneumothorax. 30. III. Exitus.

59. Tewald. 36 J. 5091. Krank seit 3 Monaten. Stadium II. Subfebril. Geringer Kräftezustand.
29. II. Konjunktivreaktion r. +.
7. III. Blutentnahme.
8. III. Konjunktivreaktion L. A. +.
18. III. Kutanreaktion stark + (10 % Tuberk. 7 : 7).
Tuberkulinkur vom 9. III. ab gut vertragen.
Verlauf günstig. 12 Pfund Zunahme in 6 Wochen. Keine Progredienz.

60. Zem. 41 J. 5326. Krank seit 6 Jahren. Fieberlos. Geringer Kräftezustand (52 Kilo). Stadium II.
Konjunktivreaktion 14. III. r. —. 16. III. r. +.
17. III. Blutentnahme.
19. III. Kutanreaktion + (25 % Tuberk. 4 : 5).
Gegen therapeutische Tuberkulindosen stark überempfindlich. Reaktion (37,6) schon auf 0,00002, 0,00004 und 0,00005 (37,9). Starke Stichreaktionen.
Verlauf leidlich günstig. 10 Pfund Zunahme in 4 Wochen.

61. Ewald. 21 J. 5278. Hereditär belastet. Krank ½ Jahr. Stadium II. Temperatur normal. Kräftezustand gering.
13. III. Blutuntersuchung.
14. III. Konjunktivreaktion l. +.
18. III. Kutanreaktion + + (10 % Tuberk. 10 : 9 mm).
Verlauf unter Tuberkulinbehandlung günstig. 11 Pfund Zunahme in vier Wochen.

62. Stielow. 59 J. 4979. Krank 6 Jahre. Kachexie. Kein Fieber. Stadium III. Amyloid.
19. II. Konjunktivreaktion r. +.
21. III. Kutanreaktion + (5 % Tuberk. 6 : 5).
13. III. Blutentnahme.
Verlauf ungünstig. Langsame Progredienz und Gewichtsabnahme.

63. Müller. 31. 54 J. Stadium III. Hohes Fieber. Kachexie. Pleuritis exsudativa.
3. IV. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

6. IV. Konjunktivreaktion +.
11. IV. Pleuraflüssigkeit. Kein Antituberkulin.
Verlauf stark progredient. 20. IV. Exitus.

64. Brauner. 34 J. 5409. Hereditär belastet. Krank über 1 Jahr. Stadium III. Kavernös. Larynxphthise. Kachexie. Fieber.
17. III. Konjunktivreaktion + (schwach, 24 Stunden Dauer).
21. III. Kutanreaktion —.
Blutentnahme 20. III.
Verlauf stark progredient. Exitus 18. IV.

65. Zilski. Pav. 8. Progrediente Phthise. Stadium III.
10. III. Konjunktivreaktion l. —. 15. III. Kutanreaktion —.
19. III. Konjunktivreaktion l. —.
Blutentnahme 27. III. 29. III. 1908 Exitus.

66. Hiller. Pav. 14. Progrediente Phthise.
Blutentnahme 26. III. April 1908 Exitus.

67. Gaspar. 681. 31 J. Stadium III. Zuweilen leichtes Fieber.
13. V. Konjunktivreaktion —.
16. V. Blutentnahme.
Vorsichtige Tuberkulinkur reaktionslos vertragen.

68. Düsterhöft. 920. Stadium I—II. Fieberlos.
2. VI. Blutentnahme.
17. VI. Konjunktivreaktion stark +.
Günstiger Verlauf.

69. Berger. 502. 25 J. Stadium III.
2. V. Konjunktivreaktion schw. +.
Tuberkulinkur vom 9. V. ab, beginnend mit 1/100 mg Alttuberkulin. Letzte Dosis 30. V. 8/100 mg. Wiederholt leichte Reaktionen.
2. VI. Blutentnahme.
Verlauf günstig.

70. Transke. 597. 57 J. Stadium III. Fieberlos.
15. V. Blutentnahme.
Verlauf günstig. 20 Pfund Zunahme in 2 Monaten.

71. Marke. 28 J. 373. Stadium III. Hochfiebernd.
25. IV. Konjunktivreaktion —.
16. V. Blutentnahme.
Verlauf stark progredient.

72. Gramatzki. 28 J. 388. Stadium III.
25. IV. Konjunktivreaktion +.
16. V. Blutentnahme.
Verlauf leidlich günstig.

73. Vrusek. 44 J. 631. Stadium II. Fieberlos.
Günstiger Verlauf.

74. Wolff, Otto. 33 J. Hereditär belastet. Krank 1/2 Jahr. Stadium III. Pleuritis exsudativa.
19. I. Konjunktivreaktion r. +.
31. I. Untersuchung der Pleuraflüssigkeit:

1. 0,05 Tuberkulin + 0,2 Pl.-Fl.: Lösung.
   0,1 Tuberkulin allein: Schleier.

Also kein „Antituberkulin".

2. 0,2 Pl.-Fl. + 0,2 Höchster Tuberkulose-Immunserum: Lösung.
   1,0 Pl.-Fl. + 0,4 Höchster Serum: Lösung.

Also kein „Tuberkulin".

Ein Überblick über die negativen Fälle ergibt, dass sich unter ihnen genau dieselben Kategorien befinden, wie unter den 15 Fällen mit Antituberkulin im Blut. Wir finden wiederum fieberhafte und fieberlose Formen, sowie alle möglichen klinischen Verlaufsarten, von den gutartigsten bis zu den progredientesten. Auch die verschiedensten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit sind unter ihnen vertreten, wie sich aus dem in den Krankengeschichten verzeichneten Verhalten des Patienten gegenüber den konjunktivalen, kutanen und den meist zu therapeutischen Zwecken gemachten subkutanen Tuberkulinapplikationen ergibt.

Vor der Blutuntersuchung hatten nur sieben Fälle Tuberkulineinspritzungen erhalten. Drei von ihnen (33, 52, 55) nur minimale therapeutische Gaben; vier (26, 27, 28, 54) schon etwas grössere (bis zu 10 mg). Fall 40 hatte sogar kein Antituberkulin im Blut, obwohl er 50 mg Alttuberkulin reaktionslos vertrug. Trotzdem war bei keinem dieser Patienten Antituberkulin im Blut nachweisbar. Wahrscheinlich war die einverleibte Tuberkulinmenge doch noch nicht gross genug, oder aber es fehlten irgendwelche anderen, bisher noch unbekannten, zur Antituberkulinbildung oder zum Antituberkulinnachweis notwendigen Bedingungen. (Die von Wassermann [1] für notwendig gehaltene Bedingung, dass Fieberreaktionen ausgelöst werden müssen, war in allen Fällen, ausser Fall 34 erfüllt.)

Bei Nichttuberkulösen, Tuberkuloseverdächtigen, geschlossenen Tuberkulosen und offenen Tuberkulosen des ersten Stadiums konnte in keinem einzigen Falle Antituberkulin im Blut nachgewiesen werden.

Zum Schluss führe ich zwei Fälle von Miliartuberkulose an, die aus gleich zu erörternden Gründen ein besonderes Interesse darbieten.

In einer bald nach der ersten Publikation von Wassermann [1] erschienenen Arbeit behauptete Bruck [16], in einem Fall von Miliartuberkulose an verschiedenen Tagen sowohl Antituberkulin als auch gelöste Tuberkelbazillenstoffe im Serum nachgewiesen zu haben. Jeden dieser beiden, bei nicht spezifisch vorbehandelten Phthisen bis dahin noch nie erhobenen Befunde betrachtet er als pathognostisch

und daher diagnostisch verwertbar für die Miliartuberkulose. Über einen ganz analogen Fall berichtet in diesen Tagen Lüdtke [17].

Inzwischen hat sich, wie bekannt, herausgestellt, dass Antituberkulin auch im Serum nicht spezifisch vorbehandelter gewöhnlicher Phthisen spontan auftreten kann. Damit fällt natürlich auch die diagnostische Bedeutung des Antituberkulinnachweises für die Miliartuberkulose. Dagegen ist tuberkulöses Antigen auch bis heute noch in keinem Falle im Blut nachgewiesen worden, ausser in dem Bruckschen und dem ganz ähnlichen Fall von Lüdtke [17]. Der Nachweis gelöster Tuberkelbazillenstoffe im Blute würde also in der Tat für die Miliartuberkulose charakteristisch und diagnostisch verwertbar sein.

Leider gelang es mir in den beiden folgenden Fällen klinisch sicher konstatierter Miliartuberkulose nicht, diesen Nachweis zu führen:

I. Fall 75. Fischer. 20 J. 5350.

Seit Februar 1908 Lungenerscheinungen. Anfang März Verschlimmerung: Dyspnoe, Cyanose, hochgradige Anämie, atypisches, stark remittierendes Fieber. 11. IV. Ophthalmoreaktion positiv. 10. IV. diffuses feinblasiges Rasseln ohne Dämpfung über der ganzen Lunge. 12. IV. Tuberkelbazillen im Sputum. Am 18. IV. wird die Diagnose „Miliartuberkulose" durch den Befund von spezialistischer Seite (Dr. Ginsberg) konstatierter Chorioidaltuberkel gesichert.

Erste Blutentnahme 3. IV. 1908.

0,1 und 0,05 Tuberkulin + je 0,2 Serum: vollständige Lösung.

Also: Kein Antituberkulin.

Zweite Blutentnahme 23. IV. 1908.

1. 0,1 und 0,05 Tuberkulin + 0,2 Serum: vollständige Lösung.
   Also: Kein Antituberkulin.
2. 0,1 und 0,05 Serum + je 0,1 stark wirkenden Höchster Tuberkuloseimmunserums: vollständige Lösung.
   Dasselbe Resultat mit 0,2 Höchster Serum.
   Alle Kontrollen wie üblich.
   Also: Kein tuberkulöses Antigen nachweisbar.

II. Fall 76. Erna Zim. 6 J. Rek. Nr. 77. 3. IV. 1908 plötzlich erkrankt. 8. IV. Aufnahme ins Krankenhaus. 15. IV. Exitus. Sektion: Akute Miliartuberkulose.

Blutentnahme am 11. IV.

1. 0,1 und 0,05 Tuberkulin + 0,2 Serum Z.: komplette Lösung.
   0,1 Tuberkulin + 0,1 Serum Z.: komplette Lösung.
   Also: Kein Antituberkulin.
2. 0,3 Serum Z. + 0,1 Höchster Serum, ebenso 0,35 Serum Z. + 0,1 Höchster Serum: komplette Lösung.
   Also: Kein tuberkulöses Antigen.
   Kontrollen wie stets.

In beiden Fällen sicherer Miliartuberkulose war also weder tuberkulöses Antigen noch Antituberkulin im Blut nachweisbar.

Worauf dieser auffallende Unterschied zwischen meinen Ergebnissen und denen Brucks und Lüdtkes beruht, kann ich nicht sagen. Mir selbst erscheint die Möglichkeit des Nachweises gelöster Tuberkelbazillenstoffe in Körperflüssigkeiten mittelst der Komplementbindungsmethode höchst unwahrscheinlich. Wie bereits geschildert, haben meine Auswertungen der Höchster Tuberkuloseimmunseren ergeben, dass die geringste Menge Tuberkulin, welche mit 0,1 des Serum noch Komplementbindung gab, 0,001 war. Wenn wir also, wie Bruck in seinem Fall, noch Komplementbindung bei Zusammenbringen von 0,1 Höchster Serum mit 0,1 Krankenserum beobachten und diese auf das Zusammentreffen von „Tuberkulin“ und „Antituberkulin“ zurückführen, so müssen wir in der zur Verwendung gelangten Menge des Patientenserums einen Gehalt von Tuberkelbazillensubstanzen annehmen, der etwa 0,001 Tuberkulin entspricht. Das Gesamtserum zu 2 Liter gerechnet, hätte das Betreffende also nicht weniger als 20 g Tuberkulin (bezw. die entsprechende Menge gelöster Tuberkelbazillensubstanzen) im Blut. Das ist natürlich höchst unwahrscheinlich. — Auch in pleuritischen Flüssigkeiten konnte ich übrigens — im Gegensatz zu Bruck — kein „Tuberkulin“ nachweisen (cf. die Fälle 4 und 74 der obigen Zusammenstellung).

Natürlich lassen sich gegen meine Ausführungen verschiedene Einwände machen. Das von Bruck verwandte Immunserum konnte stärker antikörperhaltig und daher vielleicht empfindlicher gewesen sein als das meine. Das glaube ich jedoch nicht. Denn wie mir die Leitung der Höchster Farbwerke mitteilte, besassen die mir übersandten Sera den stärksten Antituberkulingehalt, den sie erzielen konnten (geprüft durch Komplementbindung).

Ein anderer Einwand wäre der, dass der Tuberkulinnachweis im Blut, etwa infolge des Fortfalles die Reaktion störender Substanzen, oder aus sonstigen Gründen leichter sei, als in der Kochschen Flüssigkeit.

Eine zahlenmässige Zusammenstellung meiner Gesamtresultate und ihr Vergleich mit den Ergebnissen der früheren Autoren ergibt:

Mit Tuberkulin vorbehandelte Patienten sind bisher 60 geprüft worden, unter Einrechnung meiner acht (negativen) Fälle also 68. Von ihnen hatten 33 Antituberkulin im Blut.

Nichttuberkulöse sind von Lüdtke 18, von mir 10 untersucht worden; im ganzen also 28, sämtlich mit negativem Resultat.

Von nicht spezifisch vorbehandelten Phthisen wurden bisher — abgesehen von den Miliartuberkulosen — 32 untersucht. Von ihnen hatten vier (2 Fälle von Wassermann-Citron und 2 Fälle von Lüdtke) Antituberkulin. Ich selbst habe 57 derartige Fälle untersucht (darunter 50 offene Tuberkulosen und einige nicht ganz sicher Tuberkulöse) und 15 mal ein positives Resultat erhalten. In allen bisher gefundenen Fällen von spontaner Antituberkulinbildung (ohne Tuberkulininjektionen) handelt es sich um offene Tuberkulosen vorgeschrittener Stadien.

II.

Die von Wassermann und Bruck [1] aufgestellte Behauptung, dass im Serum von Tuberkulösen durch Komplementbindung spezifische Antikörper nachweisbar seien, ist durch die vorstehenden Untersuchungen in vollem Umfange bestätigt worden.

Die beiden Autoren haben nun auf ihren Befunden eine ganz neue Theorie der Tuberkulinwirkung aufgebaut, die sich infolge ihrer Einfachheit und Anschaulichkeit sehr schnell Eingang in die Kreise der Praktiker verschafft hat. Sie besteht im wesentlichen aus zwei Hauptsätzen:

1. Das subkutan injizierte Tuberkulin wird von dem im tuberkulösen Gewebe befindlichen (von Wassermann und Bruck durch Komplementbindung nachgewiesenen) „Antituberkulin“ in den Krankheitsherd hineingezogen. Die hier stattfindende Verbindung von Tuberkulin und Antituberkulin mit den sich an diese Verbindung anschliessenden unmittelbaren und mittelbaren Folgen (Komplementbindung, Leukozytenansammlung, Gewebseinschmelzung, Resorption) sind die Ursache der (lokalen und allgemeinen) Tuberkulinreaktion.

2. Die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin, die bei einigen meist schweren Tuberkulösen, spontan auftritt und bei zahlreichen Phthisikern künstlich durch Tuberkulininjektionen hervorgerufen werden kann, ist durch den Gehalt des Serums dieser Fälle an Antituberkulin bedingt. Das im Blut kreisende Antituberkulin „fängt“ das injizierte Tuberkulin „ab“, „legt es in Beschlag“, und verhindert so seinen Übertritt in das tuberkulöse Gewebe. Daher bleibt die Tuberkulinreaktion aus.

Diejenigen Autoren, welche die objektiven Befunde Wassermanns und Brucks bestätigen konnten — Lüdtke und Citron —, schliessen sich im wesentlichen auch ihren theoretischen Ausführungen an (8 und 10). Morgenroth und Weil dagegen gelangen infolge oder wenigstens unter dem Eindruck ihrer negativen Versuchs-

ergebnisse zu einer völligen Verwerfung der Wassermann-Bruckschen Theorie.

Hieraus erwächst für mich die Pflicht, auch meinerseits Stellung zu dieser Frage zu nehmen.

Da ich mich mit dem Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe nicht beschäftigt habe, möchte ich auf den ersten Hauptsatz der Theorie nicht näher eingehen. Es ist das um so weniger nötig, als die in der Zwischenzeit durch v. Pirquet gemachte Entdeckung, dass auch das nichterkrankte Gewebe Tuberkulöser auf Tuberkulin reagiert, mit Sicherheit gegen die alleinige Bedeutung des tuberkulösen Herdes für die Tuberkulinreaktion spricht. Auch die von mir näher studierten Erscheinungen der artefiziellen lokalen Tuberkulinempfindlichkeit [19] scheinen mir eine wesentliche Stütze der von v. Pirquet, Löwenstein und anderen Autoren vertretenen Ansicht zu sein, dass die Reaktion der Tuberkulösen auf Tuberkulin ein Überempfindlichkeitsphänomen ist, vergleichbar der durch wiederholte Injektionen von artfremdem Eiweiss erzeugten Überempfindlichkeit („Allergie") [20]. Bei dieser ist aber von einem Krankheitsherd im pathologisch-anatomischen Sinne nicht die Rede. Als Ursache der Allergie nimmt v. Pirquet Antikörper an, Reaktionsprodukte des Organismus auf das eingeführte Gift, und lässt bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit die Frage offen, ob diese Antikörper im Blut kreisen oder an die Zellen gebunden sind. Ich glaube, dass die beim Studium der lokalen artefiziellen Überempfindlichkeit gemachten Erfahrungen (19) durchaus dafür sprechen, dass die im Laufe der Allergiesierung eintretenden Zustandsänderungen nicht das Blut, sondern die Körperzellen betreffen, und zwar nicht nur das Gewebe des tuberkulösen Krankheitsherdes, sondern auch die pathologisch-anatomisch nicht nachweisbar erkrankten Zellen.

Viel leichter als der erste ist der zweite Satz der Wassermannschen Theorie einer experimentellen Prüfung zugänglich. Die Frage lautet:

Sind die Patienten, deren Blut „Antituberkulin" enthält, wirklich unempfindlich gegenüber den gewöhnlichen diagnostischen Tuberkulingaben?

Bei Durchsicht der Krankengeschichten meiner einschlägigen Fälle (Fälle 1—10) fiel bereits auf, dass sieben von ihnen, darunter drei mit besonders hohem Antituberkulingehalt (Fall 2, 3, 4) positive Konjunktivalreaktion auf 1 %iges Alttuberkulin zeigten. Nun geht, wie ich nachweisen konnte [18], der Ausfall der Konjunktivalreaktion in allen Fällen parallel dem der subkutanen Reaktion. Die empfindlichere der beiden Methoden ist die subkutane. Mit anderen Worten:

Die Patienten, welche positive Konjunktivalreaktion auf 1 % Alttuberkulin zeigen, reagieren stets auch auf subkutan einverleibte diagnostische Dosen. Umgekehrt aber können Patienten mit negativer Konjunktivalreaktion auf subkutan einverleibtes Tuberkulin (in den von Koch zu diagnostischen Zwecken angegebenen Dosen) noch reagieren.

Schon hieraus geht hervor, dass mindestens in sieben meiner zehn antituberkulinhaltigen Fälle die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin noch nicht erloschen war. Da ich meine vergleichenden Untersuchungen der beiden diagnostischen Methoden aber nur an geschlossenen Tuberkulösen und Tuberkuloseverdächtigen angestellt hatte, prüfte ich, um mir Gewissheit zu verschaffen, dass bei den offenen Tuberkulosen die Verhältnisse nicht anders liegen, bei drei Phthisikern mit besonders hohem Antituberkulingehalt ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber subkutan einverleibtem Tuberkulin:

I. Do. (cf. Fall 1).

3. III. 0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

14. III. 0,0005 Tuberkulin subkutan: keine Reaktion.

16. III. (40 Std. später) 0,005 Tuberkulin subkutan: starke typische Reaktion.

Temperaturanstieg in 6 Std. von 36,8 auf 38,8, dreistündige Akme, Abfall in 12 Std. auf 36,9. Am Tage vor und nach der Injektion Maximaltemperatur 37,2 bezw. 37,1.

II. Roi. (cf. Fall 3).

7. III. 0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.
0,2 Serum + 0,007 Tuberkulin: geringe Hemmung.

12. III. 0,000002 Tuberkulin subkutan: keine Reaktion.

14. III. 0,0005 Tuberkulin subkutan: keine Reaktion.

16. III. 0,005 Tuberkulin subkutan: typische Reaktion.

Anstieg 5 Std. nach der Injektion von 36,9 innerhalb 8 Std. auf 39,3. Abfall in 12 Std. auf 36,8. Gleichzeitig Aufflammen des 8 Tage vorher eingeträufelten Auges.

III. Su. (cf. Fall 4).

23. III. 0,2 Serum + 0,012 Tuberkulin: fast totale Hemmung.

27. III. 0,005 Tuberkulin subkutan: typische Reaktion.

Maximaltemperatur 39,1 (Maximaltemperatur am Tage vorher 37,4).
Am Morgen des 28. III. erneute Blutentnahme.
Blut enthält noch reichlich Antituberkulin.
(cf. Krankengeschichte.)

In allen drei Fällen trat also, trotz hohen „Antituberkulingehaltes“ des Blutes auf 0,005 Tuberkulin eine starke Reaktion auf. In Fall III ist noch besonders erwiesen, dass während der Reaktion eine wesentliche Verminderung des Antituberkulingehaltes nicht eingetreten ist.

Andererseits war im Fall 54, der im Verlauf einer Injektionskur eine ziemlich starke relative Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin erworben hatte (keine Reaktion auf 0,007 Tuberkulin), kein Antituberkulin im Blute nachweisbar (cf. Krankengeschichte 54); dasselbe war der Fall bei Fall 40, der sogar 50 mg Tuberkulin ohne Reaktion vertrug.

Es kann also bei offenen Tuberkulösen sowohl relative Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin ohne Antituberkulingehalt des Blutes bestehen, als auch Tuberkulinüberempfindlichkeit trotz grösserer Mengen „Antituberkulin" im Blut.

Ebensowenig wie in vivo vermag das „Antituberkulin" in vitro die Wirkung des Tuberkulinszu neutralisieren. Mischte ich Tuberkulin und Antituberkulin (Höchster Immunserum) in einem Verhältnis, bei dem totale Komplementbindung erfolgte, miteinander (z. B. 0,2 Serum + 0,05 Tuberkulin; in einem zweiten Versuch 0,025 Tuberkulin und 1,0 antituberkulinhaltiges Serum), füllte die Mischung auf das hundertfache Volum des verwendeten Tuberkulins mit Kochsalz auf, und liess sie mit oder ohne Komplementzusatz zwei Stunden bei 37° im Brütschrank, so verhielt sich das Gemisch in seiner Wirkung genau so wie eine 1%ige Tuberkulinlösung. Bei zehn Tuberkulösen erzeugte es Konjunktivalreaktionen, bei ebensoviel Gesunden nicht. Dieser Versuch bestätigt also die Anschauung Wolff-Eisners, dass das „Antituberkulin" nicht als Antitoxin aufgefasst werden darf (cf. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- u. Kutandiagnose der Tuberk., Würzburg 1908).

Der von Wassermann und Bruck [1] erhobene Befund, dass sich bei mehreren mit Tuberkulin behandelten Patienten einerseits Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin, andererseits mit Tuberkulin komplementbindende Antikörper im Serum entwickelten, ist nach den vorliegenden Protokollen natürlich nicht zu bezweifeln. Der kausale Zusammenhang zwischen diesen beiden Eigenschaften aber scheint mir damit noch nicht erwiesen. Meine Befunde schliessen ihn sogar, wenigstens soweit das sich spontan bei Tuberkulösen bildende „Antituberkulin" in Frage kommt, aus. Es wäre deshalb vielleicht zweckmässiger, den Namen „Antituberkulin", der unwillkürlich zu der Annahme verleitet, dass es sich um einen antitoxinähnlichen Körper handelt, fallen zu lassen und durch einen indifferenten Namen zu ersetzen. Wir kennen von den Eigenschaften des „Antituberkulins" nur die eine, dass es mit Tuberkulin zusammen Komplement bindet. Die eigentliche Natur dieses Antistoffes ist uns noch völlig unbekannt.

Zum Schluss möchte ich noch erwähnen, dass die komplementbindenden Tuberkuloseantistoffe mit den bisher am besten bekannten tuberkulösen Antikörpern, den Agglutininen nichts zu tun haben. Ver-

gleichende Untersuchungen hierüber sind bisher noch nicht angestellt worden. Ich selbst untersuchte sieben antituberkulinhaltige und neun antituberkulinfreie Seren auf spezifisches Agglutinin nach der von Koch [21] angegebenen Methode. Von den sieben antituberkulinhaltigen Seren besass nur eines gleichzeitig Agglutinin in geringen Mengen (1 : 10 = feine Flocken), während von den neun antituberkulinfreien Seris zwei Agglutinine enthielten (Serumverdünnung 1 : 10 und 1 : 20: feine Flocken, resp. Trübung). Zur Untersuchung auf Agglutinin wurden die aktiven, frisch entnommenen Seren verwandt.

Herrn Prof. L. Michaelis, unter dessen technischer Anleitung und Kontrolle ich die hier geschilderten Komplementbindungsversuche ausgeführt habe, spreche ich hiermit meinen ergebensten Dank aus. Meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor A. Fraenkel, danke ich auch an dieser Stelle für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Zusammenfassung der wesentlichsten Ergebnisse.

1. Die in den Augen vieler Autoren noch strittige Frage nach der Möglichkeit des von Wassermann und Bruck behaupteten Nachweises tuberkulöser Antistoffe in menschlichen Seris mittelst der Komplementbindungsmethode ist endgültig in bejahendem Sinne entschieden.

2. Die Reaktion ist streng spezifisch. Sie beruht nicht auf Summation.

3. „Antituberkulin“ kommt auch im Serum nicht mit Tuberkulin vorbehandelter Phthisiker nicht so selten vor, jedenfalls erheblich häufiger als nach den bisherigen Angaben angenommen wurde.

4. Alle Patienten mit spontan entstandenem Antituberkulingehalt des Serums sind offene Phthisen des II. und III. Stadiums. Es finden sich unter ihnen sowohl günstig verlaufende Fälle, als auch stark progrediente Formen von ausgesprochen toxischem Charakter.

5. Der Befund von Antituberkulin bei Miliartuberkulose ist nicht konstant. Der Nachweis von tuberkulösem Antigen im Blut und in pleuritischen Exsudaten mittelst der Komplementbindungsmethode ist in keinem Falle gelungen und aus theoretischen Gründen unwahrscheinlich.

6. Trotz hohen Antituberkulingehaltes des Blutes kann Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin bestehen; trotz fehlenden Antituberkulins relative Unempfindlichkeit.

7. Die komplementbindenden Tuberkuloseantikörper sind von den Tuberkuloagglutininen verschieden.

Literatur.

1. Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 12.
2. Bordet, Annales de l'Institut Pasteur. Mai 1900. p. 257 und Mai 1901. p. 289 und 303.
3. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 1. u. a.
4. Wassermann und Bruck, Med. Klinik. 1905. 55.
5. Weil und Nakayama, Münch. med. Wochenschr. 1906. 21.
6. Weil, Münch. med. Wochenschr. 1907. 6.
7. Morgenroth und Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1907. 18.
8. Lüdke, Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VII. H. 1.
9. Morgenroth und Stertz, Virchows Arch. 1907.
10. Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 36.
11. Wassermann und Bruck, Münch. med. Wochenschr. 1906. 49.
12. Ranzi, Wiener klin. Wochenschr. 1906. 51.
13. L. Michaelis, Hofmeisters Beiträge. IV. 1903.
14. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1906. 4.
15. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
16. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 24.
17. Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1908. 15 und 16.
18. S. Cohn, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 47.
19. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1908. 17.
20. cf. v. Pirquet und Schick, Serumkrankheit. Wien. Deuticke. 1905.
21. R. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1901. 48.

Nachtrag bei der Korrektur.

Die vorliegende Arbeit wurde im April des Jahres abgeschlossen, konnte aber aus äusseren Gründen erst jetzt veröffentlicht werden. Eine kurze Zusammenfassung ihrer wesentlichsten Resultate habe ich inzwischen in Nr. 28 der Berliner klinischen Wochenschrift gegeben.

Seitdem sind eine Reihe anderer Arbeiten über dasselbe Thema erschienen, die ich der Vollständigkeit halber kurz referieren muss.

Mit dem Antigennachweis in tuberkulösen Exsudaten mittelst der Komplementbindungsmethode hat sich Kurt Meyer (Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 20) beschäftigt, aber in keinem Fall konnte er tuberkulöses Antigen nachweisen. Dies Ergebnis steht also in vollem Einklang mit dem meinen und in striktem Gegensatz zu dem von Bruck (16) und Lüdke (17).

Übrigens hat schon früher Braun (Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 48) dargetan, dass die Komplementbindungsmethode für den Nachweis kleinster Typhusantigenmengen unbrauchbar ist. Mit Recht zog er schon damals aus seinen Versuchen Analogieschlüsse auf andere Infektionen, besonders auch auf die Tuberkulose.

So dürften also die Befunde von Bruck und Lüdke vereinzelt dastehen und die Gültigkeit des in meiner obigen „Zusammenfassung“ unter „5“ ausgesprochenen Satzes gesichert sein.

Mit dem Nachweis tuberkulöser Antistoffe haben sich mehrere Autoren beschäftigt: Czastka (Wien. klin. W. 1908, Nr. 24); Weil und Strauss (Wien. klin. W. 1908, Nr. 28); M. Wolff und Mühsam (Deutsch. med. W. 1908, Nr. 34); Wolff-Eisner und Ascher (Wien. klin. W. 1908, Nr. 37).

Alle diese Autoren stimmen mit mir darin überein, dass das „Antituberkulin“ auch im Serum nicht vorbehandelter Phthisiker nicht selten vorkommt, dass aber — im Gegensatz zu der Ansicht Wassermanns und Brucks — ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper im Blut und der Tuberkulinempfindlichkeit der betreffenden Patienten nicht zu konstatieren ist. In bezug auf die Häufigkeit des Vorhandenseins der komplementbindenden Stoffe gehen am weitesten Wolff-Eisner und Ascher, die sie „in der Mehrzahl der Tuberkulosefälle“ fanden — ein Ergebnis, dem ich auf Grund meiner Untersuchungen durchaus nicht beipflichten kann.

Aber in einem noch viel wesentlicheren Punkte weicht Wolff-Eisners Ergebnis von dem meinen ab: Satz 2 meiner Zusammenfassung lautet: „Die Reaktion ist streng spezifisch.“ Auch von den anderen Autoren hat keiner die Spezifizität der mit Tuberkulin komplementbindenden Serumstoffe bezweifelt. Nur Wolff-Eisner hält sie für unspezifisch und versteigt sich sogar zu der Behauptung, dass auch die Seren von Luetikern, Pneumonikern, bei Typhus und Meningitis „konstant“ mit Tuberkulin Komplementbindung geben.

Dieser Behauptung muss ich auf das entschiedenste widersprechen.

Aus meinen Krankengeschichten ist ersichtlich, dass bei Nichttuberkulösen in keinem Fall „Antituberkulin“ gefunden wurde, und dass insbesondere das Blut von Luetikern, das die Wassermannsche Luesreaktion aufwies, d. h. also mit Organextraktion die Hämolyse hemmte (Fälle 17, 18, 19, 20), mit Tuberkulin niemals Komplementbindung gab, falls nicht etwa — wie in Fall 6 — gleichzeitig eine offene Tuberkulose bestand. Auch die Fälle 1, 2, 4 und andere, deren Serum mit Tuberkulin stark, mit Orgomextrakten gar nicht die Hämolyse hemmte, sprechen durchaus — wie bereits ausgeführt — für die Spezifizität unserer Reaktion.

Wie es zugeht, dass Wolff-Eisner zu einem entgegengesetzten Resultat gelangt, vermag ich allerdings nicht zu sagen; und zwar kann ich das um so weniger, als die Angaben über die bei seinen Versuchen innegehaltene Technik ziemlich dürftig sind.

Tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung.

Von

Sanitätsrat Dr. med. **E. Meissen,**
dirigierendem Arzte.

Seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus haben wir in der Tuberkulose eine Infektionskrankheit erkennen lernen, zugleich aber, weil die gewöhnliche Anschauung mit diesem Begriffe die direkte Übertragbarkeit verbindet, uns mehr und mehr gewöhnt, sie als eine ansteckende Krankheit anzusehen. Da unsere Zeit in mancher Hinsicht die Superlative liebt, so gilt die Tuberkulose im Hinblick auf die ungeheure Verbreitung ihres Erregers heutzutage als eine sehr ansteckende Krankheit, ja als die ansteckende Krankheit par excellence, und der Lungenkranke wird vielfach nicht viel anders betrachtet wie ein Pestkranker, dem mit entsprechender Vorsicht zu begegnen ist. Der Kampf gegen die Tuberkulose wird fast zu einem Kampfe gegen den Tuberkulösen. Wie unbekannt die Auffassung von der Ansteckungsfähigkeit der Tuberkulose vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus (1882) war, zeigt der Umstand, dass das Sanatorium Falkenstein, das nur 7 Jahre vorher (1875) eröffnet wurde, ursprünglich die Bezeichnung „Heilanstalt für Lungenkranke und Blutarme" führte. Nach der heutigen Auffassung war das eigentlich ein Verbrechen. Freilich war niemand dieses Verbrechens sich bewusst. Die Nichttuberkulösen (Anämische und Rekonvaleszenten) wurden ja auch durch das Zusammensein mit den Lungenkranken nicht tuberkulös, sondern erholten sich und genasen unter dem Einfluss einer Kur, die auch ihren Bedürfnissen angemessen war. Es wird nun heutzutage niemand befürworten, dass Blutarme und Tuberkulöse eng zusammen gebracht werden. Es ist aber an der Zeit, die Frage aufzuwerfen, ob wir nicht

die Ansteckungsgefahr durch den Verkehr mit Tuberkulösen übertreiben. Wir müssen sehen, ob die Erfahrung dem entspricht, was die Tagesmeinung und die sie beherrschende Theorie zu fordern scheinen.

Die Berechtigung ihrer Forderung sollte allerdings aus der bekannten Statistik G. Cornets folgen, nach der die überaus grosse Verbreitung der Tuberkulose bei den Mitgliedern der katholischen Krankenpflegerinnen-Orden sich dadurch erklären würde, dass sie bei der Pflege Schwindsüchtiger sich angesteckt hätten. Gegen den Wert dieser Statistik wird aber mit Recht eingewendet, dass doch keineswegs alle diese Pflegerinnen gerade Tuberkulöse zu besorgen hatten, dass die überhaupt sehr hohe Tuberkulose-Sterblichkeit der katholischen Nonnen, auch der nicht mit der Krankenpflege beschäftigten, nicht genügend berücksichtigt ist, dass Untersuchungen vor dem Eintritt in den Krankendienst nicht vorgenommen wurden, dass man also nicht weiss, wie viele schon vorher tuberkulös waren. Deshalb haben andere Statistiken die Ergebnisse Cornets, die sich durch die Besonderheit seines Materials erklären, nicht bestätigt. Die Statistiken von Fürbringer für das Krankenhaus Friedrichshain, von Guttmann für Moabit, von Ewald für das Augusta-Hospital, von Aufrecht für das Magdeburger Krankenhaus, ferner die Erfahrungen sämtlicher Lungenheilanstalten beweisen, dass eine Erkrankung des Wartepersonals an Tuberkulose jedenfalls so selten erfolgt, dass auf eine besondere Gefährdung nicht geschlossen werden kann. Obendrein lassen sich die vorkommenden Fälle von Erkrankung vielfach auch anders erklären: sie schrumpfen erheblich zusammen, wenn man, worauf zuerst Aufrecht hingewiesen hat, die Leute vor dem Eintritt in den Krankendienst auf Lungengesundheit untersucht. Der berufmässige Pfleger von Tuberkulösen schwebt, falls er nicht die Anfänge der Erkrankung bereits in sich trug und wenn nicht besonders schwächende Momente durch Überanstrengungen, Entbehrungen, Fasten, Kasteien usw. gegeben sind, weit weniger in Gefahr tuberkulös zu werden, als die Angehörigen anderer notorisch von der Tuberkulose heimgesuchter Berufe (Schleifer, Steinmetze, Weber usw.), obwohl diese nicht unmittelbar mit Lungenkranken zusammen leben. Auch die Meinung, dass die grössere Sorgfalt in der Beseitigung des Auswurfs der Kranken die geringe Zahl der Ansteckungen erkläre, ist nicht stichhaltig: Die Statistik des Brompton Hospital for consumption in London (The Lancet, Juni 1878) aus der antebazillären Zeit, wo diese Sorgfalt nicht gross war, weil man eine Gefahr nicht annahm, ergibt keinen Anhalt für eine Gefährdung des Personals, obwohl dies alte Krankenhaus in seinen Einrichtungen keineswegs

einem modernen Sanatorium entspricht: Bei der Verpflegung von 15 262 Tuberkulösen während beinahe 20 Jahren kam unter den gesunden Ärzten (59), Geistlichen, Oberinnen, Wärtern und Wärterinnen kein einziger Fall von Lungenerkrankung vor! Übrigens braucht man sich die Art der Pflegetätigkeit am Bette schwerkranker Tuberkulöser nur einmal zu vergegenwärtigen, um sich sagen zu müssen, dass die Ansteckungsgefahr gar nicht zu vermeiden ist; namentlich den Flüggeschen Tröpfchen, die hier sicher verbreitet werden, kann man bei so nahem Verkehr unmöglich entgehen: Wäre die Gefahr irgendwie erheblich, so müssten ihre Folgen unbedingt hervortreten, die Erkrankung der Pfleger, Ärzte, Angehörigen müsste etwas Alltägliches sein, was aber eben nicht zutrifft [1]).

Auch die statistische Untersuchung der Einwohnerschaft von bekannten Lungenkurorten wie Görbersdorf (Brehmer), Falkenstein (Nahm), Davos (Aebi), Soden (Haupt) u. a. hat übereinstimmend nirgends eine auffallende Tuberkulose-Sterblichkeit ergeben, am wenigsten aber eine Zunahme derselben, eher eine Abnahme. Diese Arbeiten gehen in ihren statistischen Zusammenstellungen sämtlich bis in die vorbazilläre Zeit zurück, wo eine besondere Vorsicht im Verkehr mit den Tuberkulösen nicht geübt wurde. Auch das spricht sehr gegen die direkte Übertragung der Erkrankung durch solchen Verkehr.

Zu den Menschen, die gewiss der Ansteckung mit Tuberkulose recht intensiv ausgesetzt sind, gehören die Lungen- und Halsärzte: Sie dürfen die genaue Untersuchung auch Schwerkranker nicht scheuen, müssen sich oft anhusten lassen, können also, von allem anderen abgesehen, die Flüggeschen Tröpfchen nicht vermeiden, die dabei notwendig verbreitet werden; auch arbeiten sie, von einigen Ausnahmen abgesehen, die übertriebene Besorgnis gezeitigt hat, nicht in Maske und Talar, die an die alten Pestzeiten erinnern. Nun hat Chr. Saugman im 6. Bande der Zeitschrift für Tuberkulose überzeugend dargetan, dass auch bei diesen Spezialärzten die Gefahr der Erkrankung gleichwohl sehr gering ist: Von 174 gesunden Ärzten, die durchschnittlich drei Jahre in Lungenanstalten arbeiteten, und deren Schicksal durchschnittlich noch $3^1/_2$ Jahre weiter verfolgt wurde, erkrankten nur zwei an Tuberkulose, wurden aber wieder gesund. Das ist ein so geringer Prozentsatz, dass es zweifelhaft erscheinen muss, ob überhaupt Ansteckung vorliegt, da unter so vielen Ärzten der eine oder andere tuberkulös werden mag, auch wenn er mit Tuberkulösen kaum in Berührung kam.

Von besonderen Wert ist die Frage der tuberkulösen Ansteckung in der Ehe. Hier müsste sie offenbar besonders deutlich hervortreten.

Nun hat mein früherer Mitarbeiter W. Thom im 8. Bande der obengenannten Zeitschrift über diese Frage eine sehr sorgfältige Arbeit veröffentlicht, die sich auf das reiche Material der Heilanstalt Hohenhonnef stützt. Aus dieser Arbeit ergibt sich, dass auch in der Ehe, wo die Ansteckung am leichtesten zu beobachten sein müsste, die Erkrankung des gesunden Partners selten ist, dass trotz vorgeschrittener und jahrelanger Tuberkulose des einen Ehegenossen, trotz ständigen nahen Zusammenseins und oft aufreibender Pflege das Ausbleiben der Ansteckung die Regel bildet: Bei 403 Ehen unserer Hohenhonnefer Klientel betrug die Zahl wahrscheinlicher Übertragung nur 12 oder 3 %. Man könnte einwenden, dass die Beschaffenheit dieses Krankenmaterials, das grossenteils den wohlhabenden Ständen angehört, diese geringe Zahl erkläre. Aber einerseits entstammt unsere Klientel doch nicht ausschliesslich den oberen Zehntausend und anderseits fanden Jakob und Pannwitz bei einem Material, das ausschliesslich den arbeitenden Klassen angehört, unter 1550 Ehen 131, wo beide Ehegatten tuberkulös waren, aber nur 56, wo kein anderes Moment für die Entstehung der Tuberkulose zu finden war, als die Ansteckung in der Ehe, d. h. 3,6 %, also annähernd die gleiche Zahl, die W. Thom für Hohenhonnefer Patienten fand. Wenn andere Autoren wie Cornet und Elsässer höhere Zahlen angeben, so erklärt sich das, wie W. Thom hervorhebt, daraus, dass es sich um besonders ärmliche Bevölkerungsschichten handelt, die auch ausserhalb der Ehe von der Tuberkulose besonders stark befallen sind. Häufig sind es Statistiken mit zu geringem Zahlenmaterial, oder es handelt sich in den Fällen, die von H. Weber und L. Rohden angegeben sind, wo ein chronisch tuberkulöser Mann mehrere Frauen nacheinander ansteckte, um Raritäten, falls nicht überhaupt die vermeintliche Übertragung sich anders erklärt, vielleicht blossem Zufall entspricht. Jedenfalls kann eine Statistik über die Ansteckung mit Tuberkulose bei Ehegatten nur dann Wert beanspruchen, wenn sie die Verhältnisse des nacherkrankenden Ehegatten nach Abstammung, Körperbau, Beschäftigung, Lebensweise kritisch in Betracht zieht.

Kürzlich ist eine Arbeit über tuberkulöse Infektion in der Ehe erschienen, die diesen Voraussetzungen entspricht: K. Pearson, Marital Infection, London 1908, Dulau & Co. Die Arbeit rührt eigentlich von dem verstorbenen E. G. Pope her, Arzt des Adirondack Cottage Sanitarium, Saranac Lake, New York; K. Pearson hat sie durchgesehen und herausgegeben. Er kommt mit Benutzung alles erreichbaren statistischen Materials und auf Grund sehr eingehender mathematischer Berechnungen zu folgenden Schlüssen:

1. Es scheint eine gerade merkliche, aber geringfügige Infektion zwischen Eheleuten vorzukommen.
2. Diese Infektion wird aber sehr verdunkelt und verwischt durch die Tatsache der Infektionsmöglichkeit aus anderen Quellen ausserhalb der Ehe.
3. Das Wirksamwerden der Infektion hängt von dem Vorhandensein einer „Diathesis“ ab.
4. Wahrscheinlich sind die besonderen Verhältnisse einer Ehe (Berufsart, Lebenshaltung, Charakter und dergleichen) auf mindestens $^{2}/_{3}$ anzusetzen, während die Wirkung der Infektion höchstens $^{1}/_{3}$ ist, in den Fällen wo überhaupt Ansteckung vorzuliegen scheint.

Das ist genau das gleiche Ergebnis, das auch die Hohenhonnefer Arbeit hatte; es wird wohl der Wahrheit entsprechen.

Man erhebt nun den Einwand, dass die Tuberkulose meist eine Krankheit mit schleichendem Beginne sei, dass man aber gerade im Verkehr mit Tuberkulösen den Keim der Krankheit in sich aufnehme, der dann später zur Entwickelung gelange. Diese Möglichkeit ist gewiss vorhanden: Dass die Tuberkulose lange latent bleiben könne, wird heutzutage kaum noch bezweifelt. Wie wir aber hernach sehen werden, finden wir die Anfänge tuberkulöser Erkrankung in ausserordentlicher Verbreitung, bei fast sämtlichen Erwachsenen, die doch nur zum kleinsten Teile mit Tuberkulösen in engere Berührung kommen. Solange also nicht statistisch erwiesen ist, dass Leute, die längere Zeit mit Tuberkulösen zusammen lebten, später häufiger an Tuberkulose erkranken als solche, wo das nicht der Fall war, oder als der durchschnittlichen Erkrankung an Tuberkulose entspricht, bleibt der genannte Einwand eine unbewiesene Behauptung. Der Eindruck des erfahrenen Lungenarztes, der zu oft sah, wie Leute, die jahrelang mit Tuberkulösen zu tun hatten, auch nach vielen Jahren durchaus nicht tuberkulös wurden, spricht gegen sie.

Nicht anders ist es mit der Auffassung, dass die Seltenheit der Ansteckung wesentlich die Folge der grösseren Vorsicht und Sorgfalt im Verkehr mit den Lungenkranken sei: Ein grosser Teil der angeführten Beobachtungen stammt ja aus der vorbazillären Zeit, wo man darauf kaum achtete. Auch wird beim Pflegepersonal, bei den Ärzten, ferner in der Ehe die Ansteckungsfurcht von den stärkeren Motiven der Pflicht und der Liebe überwunden und die Vorsicht ausser acht gelassen, deren strikte Durchführung ohnehin unmöglich ist. Der Mensch wird selbst viel ersichtlicheren Gefahren gegenüber gleichgültig, ja leichtsinnig, wenn er fortwährend von ihnen umgeben ist. Wer die wirklichen Verhältnisse des Lebens kennt, wird

zugeben müssen, dass die wohlgemeinten Bestrebungen zur Beseitigung des Tuberkelbazillus trotz obrigkeitlicher Unterstützung einen durchgreifenden Erfolg noch lange nicht gehabt haben, auch schwerlich jemals haben werden: sie scheitern an der Trägheit und dem Unverstand der Massen. Spuckverbote sind leicht angeschlagen: ob sie aber wohl befolgt werden? Man beobachte doch auf Reisen, in welchem versteckten Winkel des Wartesaals ein obendrein meist recht unpraktischer Spucknapf aufgestellt ist, und ob wirklich niemals auf den Boden gespuckt wird: man wird da manches Unerfreuliche entdecken.

Wir mögen die Verhältnisse, unter denen die direkte Übertragung der Tuberkulose am ehesten eintreten müsste, beobachten wo und wie wir wollen, sie ist kaum ersichtlich, und für jeden Fall wahrscheinlicher Ansteckung lassen sich mit Leichtigkeit weit mehr Fälle anführen, wo sie unter gleichen oder noch günstigeren Umständen ausblieb. Wäre die seit vielen Jahrhunderten bekannte Tuberkulose in dem Masse ansteckend, wie es heutzutage zur herrschenden Meinung gemacht wird, so hätte die Menschheit das längst in die allgemeine Anschauung aufgenommen, wie sie weiss, dass Pocken oder Pest stark ansteckende Krankheiten sind: Der Vergleich der Übertragung der Tuberkulose mit der Übertragung der gewöhnlichen Infektionskrankheiten muss einen Fehler enthalten. Jedenfalls ist die übertriebene Ansteckungsfurcht bei Tuberkulose, die Phthiseophobie unbegründet. Wie sie heute sich äussert, bringt sie nur Schaden und Verwirrung, sicher keinen Fortschritt.

Betrachten wir nun aber eine andere Seite der Tuberkuloseforschung. Bereits vor Jahrzehnten war der überaus häufige Sektionsbefund von tuberkulösen Veränderungen auch bei solchen Menschen, die an irgend welchen anderen Krankheiten oder an Zufällen gestorben waren, eine so auffallende Tatsache, dass schon damals das neuerdings v. Behring aufgenommene Wort aufkam: „Ein bischen tuberkulös ist schliesslich jeder!“ Später hat besonders eine Veröffentlichung von Nägeli dieser Beobachtung weitere Stütze und Verbreitung gegeben; Nägeli fand bei den Sektionen von Personen des erwachsenen Lebensalters fast 97 % mit tuberkulösen Veränderungen von schweren klinischen Veränderungen, die den Tod herbeigeführt hatten, bis zu mehr oder weniger abgelaufenen Prozessen, die offenbar ertragen wurden, und zu kleinen Infektionsherden namentlich in den Lungenspitzen oder in den Drüsen, die klinische Symptome kaum hervorgerufen hatten. Die Häufigkeit dieser Be-

funde nimmt von den Kinderjahren an rasch zu: sie beträgt im 1.—5. Lebensjahre 17 %, im 5.—14. Jahre 33 %, im 14.—18. Jahre 50 %, im 18.—30. Jahre 97 %. Dass Nägeli zu noch höheren Zahlen gelangte als frühere Autoren, liegt anscheinend nur daran, dass man dieser Frage mehr und mehr Bedeutung beilegt, dass man also sorgfältiger und eifriger auch auf die kleinen Herde achtet, die in den Drüsen am Halse, an den Bronchien, im Mediastinum, im Mesenterium zu suchen sind. Andere Pathologen fanden etwas geringere Zahlen als Nägeli, aber doch stets so grosse, dass ein Zweifel an der ausserordentlichen Verbreitung der tuberkulösen Infektion nicht mehr bestehen kann: sie ist sehr viel grösser als der Tuberkulosemortalität entspricht; es sterben in der Tat weit mehr Menschen mit Tuberkulose als an Tuberkulose! O. Lubarsch (Über den Infektionsmodus bei der Tuberkulose, Fortschritte der Medizin 1904) fand, zum Teil ebenfalls wie Nägeli an Züricher Material, bis 80 %. Dieser Autor wünscht die bekannten schieferigen Indurationen in den Lungenspitzen von den übrigen Fällen zu trennen, weil deren tuberkulöse Natur nicht immer sicher sei. Rechnet er diese Veränderungen ab, so kommt er bei einem Gesamtmaterial von 1820 Sektionen auf 1102 Tuberkulosen, d. h. 60,6 % und nach Ausscheidung der Fälle im Lebensalter unter 16 Jahren auf 69,1 %. Rechnet man die schieferigen Indurationen mit, so ergibt sich als Gesamtzahl 77,9 %.

Eine wertvolle Arbeit über den Gegenstand hat J. Bugge in Christiania veröffentlicht (Untersuchungen über Häufigkeit und Heilbarkeit der Lungentuberkulose, Christiania 1896); sie ist in Deutschland anscheinend wenig bekannt geworden. Bugge trennt die Fälle, die an klinischer Tuberkulose starben, grundsätzlich von denen, die an anderen Krankheiten starben, ein offenbar nachahmenswertes Beispiel. Bei sämtlichen Sektionen ohne Unterschied der Todesursache und für sämtliche Lebensalter kommt Bugge auf 68 % Tuberkulosen, für sämtliche Lebensalter mit Ausnahme des ersten Lebensjahres auf 75,4 %, für sämtliche Lebensalter mit Ausnahme der 10 ersten Lebensjahre auf 76,4 %. Bei dem Buggeschen Material findet sich nicht wie bei Nägeli die regelmässige Zunahme mit dem Alter; im Gegenteil, die mittleren Lebensjahre sind die am wenigsten beteiligten, Kindes- bezw. Jünglingsalter und Greisenalter zeigen die höchsten Zahlen: 10.—19. Jahr 89 %, 20.—29. Jahr 83 %, 30.—39. Jahr 71 %, 40.—49. Jahr 67 %, 50.—59. Jahr 65 %, 60.—69. Jahr 72 %, über 70 Jahre 88 %. Bei den Sektionen von Menschen, die nicht an klinischer Tuberkulose gestorben waren, sondern an irgend welchen anderen Krankheiten, fand Bugge für alle Lebensalter 59,5 % mit kleineren oder grösseren tuberkulösen Herden in

den Lungen oder in den Bronchialdrüsen. Von diesen 59,5 % erwiesen sich 28,5 % im Tierversuch als virulente Tuberkulosen, die übrigen 31 % waren nicht mehr virulent und werden als abgeheilt bezeichnet. Auch bei dieser Gruppe fällt auf, dass das jüngere Lebensalter wesentlich höhere Zahlen hat als das mittlere, so dass erst das Greisenalter wieder gleich hohe Zahlen aufweist.

Es würde zu weit führen, die Sektionsergebnisse noch anderer Autoren anzugeben; alle beweisen die ungemein grosse Verbreitung der tuberkulösen Infektion. Es ist aber wertvoll, dass diese auch anderweitig Bestätigung findet, nämlich durch die Tuberkulinprobe. Das Tuberkulin, zumal das sogenannte Alt-Tuberkulin R. Kochs ist bekanntlich ein äusserst feines Reagens auf Tuberkulose, für die klinische Diagnose leider zu fein, da es über den Sitz der Erkrankung keinen sicheren Aufschluss gibt, und weil schon die erwähnten kleinen Herde eine fieberhafte Reaktion veranlassen können. Von grossem Interesse sind deshalb die Mitteilungen des österreichischen Stabsarztes K. Franz (Münchener med. Wochenschrift 1902, Nr. 7) über diagnostische Tuberkulininjektionen bei 400 bosnischen Soldaten, die keinerlei objektiv-klinischen Befund darboten, also anscheinend ganz gesund waren: 61 % reagierten deutlich, 2,5 % blieben zweifelhaft, 36,5 % reagierten nicht (bei 3—5 mg Tuberkulin). Die Zahl von 61 % stimmt auffallend überein mit den von Bugge gefundenen 59,5 % tuberkulöser Infektionen bei nicht an Tuberkulose verstorbenen Norwegern. Man muss bedauern, dass solche Versuche nicht wiederholt ausgeführt wurden. Es ist aber kein Grund vorhanden, weshalb die Bosniaken oder die Norweger mehr von Tuberkulose durchseucht sein sollten als die durchschnittliche Bevölkerung etwa Deutschlands; eher ist das Gegenteil wahrscheinlich. Auch A. Fränkel (Münchener med. Wochenschrift 1903, Nr. 3) fand, dass 40—50 % der Kranken seiner Abteilung, die gar nicht wegen Lungenerkrankung, sondern wegen Rheumatismus, Ischias usw. ins Krankenhaus kamen, eine positive Reaktion zeigten. Ähnliche Beobachtungen hat man beim Rindvieh gemacht: es reagieren oft die schönsten Stücke der Herde oder des Stalles, die also wohl kleine latente tuberkulöse Herde enthielten, sonst aber keinerlei Krankheitssymptome darboten[2]).

Gegen die Sektionsbefunde ist der Einwand erhoben worden, dass zu sehr verallgemeinerte Schlüsse aus den bisherigen Befunden doch nicht gerechtfertigt seien, weil das Sektionsmaterial zumeist die arme Bevölkerung darstelle. Bis die auf Anzeigepflicht beruhende offizielle Mortalitätstatistik der Tuberkulose ihr Material bearbeitet und veröffentlicht hat, bleiben wir freilich über die Verteilung der Tuberkulose bei den verschiedenen Ständen und Klassen im Un-

gewissen. A. Burkhardt (Münchener med. Wochenschrift 1903, S. 1275), der das Sektionsmaterial Schmorls bearbeitete, macht die Angabe, dass Schmorl bei Privatsektionen nur auf 70 % gekommen sei, während sich sonst bei 1262 Sektionen 90,1 % Tuberkulöse fanden. Es bleibt aber fraglich, ob die Zahl dieser Privatsektionen genügend gross ist, um mit der anderen unmittelbar vergleichbar zu sein, und ob bei ihnen gerade auf kleine tuberkulöse Herde besonders geachtet wurde. Jedenfalls ist auch 70 % eine recht hohe Zahl. Als Arzt gewinnt man übrigens keineswegs den Eindruck, dass die Tuberkulose bei der wohlhabenden Bevölkerung an sich weniger häufig sei als bei den ärmeren Leuten, falls hier nicht besondere Verhältnisse, namentlich hinsichtlich des Berufes mitwirken. Vielleicht verhält es sich hier ähnlich wie mit der Meinung, dass die Tuberkulose vorzugsweise das jugendliche Alter heimsuche. Das ist nur scheinbar, weil es eben weit mehr junge Menschen gibt als ältere. Sobald man die Häufigkeit der Tuberkulose prozentisch für die Zahl der in den einzelnen Lebensstufen Lebenden berechnet, ergibt sich nach Würzburg, dass diese Krankheit mit dem Lebensalter an Häufigkeit stets zunimmt. So mag es auch mit der Verbreitung der Tuberkulose bei Arm und Reich sein: Weil es mehr Arme gibt, scheint es bei ihnen auch mehr Tuberkulöse zu geben; in Wahrheit ist es vielleicht umgekehrt.

Einem anderen Einwand, den Cornet erhoben hat (Die latenten Herde der Tuberkulose, Berliner klinische Wochenschrift 1904, Nr. 14 u. 15) ist bereits Lubarsch in seiner oben angeführten Schrift entgegengetreten: Cornet bestreitet, dass die kleinen Herde überhaupt auf Infektion mit echten „virulenten" Tuberkelbazillen zurückzuführen seien, und möchte deren Vettern, die säurefesten Pseudotuberkelbazillen beschuldigen. Er fordert den Nachweis im Tierversuch, dass durch solche Herde wirkliche Tuberkulose erzeugt werden könne. Diesen Nachweis hat aber doch bereits Bugge, wie vorhin erwähnt, wenigstens für einen beträchtlichen Prozentsatz solcher Herde geliefert, und auch Lubarsch selbst hat gezeigt, dass durch Verimpfung von schieferigen Indurationen oder verkreideten oder verkalkten Bronchialdrüsen bei Meerschweinchen Tuberkulose hervorgerufen werden kann. Übrigens ist es a priori wahrscheinlich und eigentlich selbstverständlich, dass die kleinen tuberkulösen Herde nicht mehr alle noch virulent sind: Die Tuberkelbazillen werden in ihnen nicht nur festgehalten, sondern in vielen Fällen allmählich auch ganz vernichtet. Auf dies Verhältnis weist J. Bartel in einer Arbeit über chronisch-entzündliche Veränderungen bei Experimentaltuberkulose hin (Wiener klin. Wochen-

schrift 1907, Nr. 28): Er zeigt, dass es in den Lymphdrüsen wie in der Lunge zu einer Ausheilung der tuberkulösen Infektion in der Weise kommen kann, dass man pathologisch-anatomisch nur eine chronisch-indurierende Entzündung, aber nichts Spezifisch-Tuberkulöses mehr nachweisen kann. „Es ist dann nicht mehr der morphologische Bau des Gewebes, sondern nur die Kenntnis des Werdegangs und der Geschichte des Krankheitsprozesses, die gegebenen Falles über die ätiologischen Verhältnisse Aufschluss gibt." Cornets Einwand ist also völlig haltlos. Ausserdem besteht abgesehen von einzelnen ganz orthodoxen Bakteriologen alter Schule Übereinstimmung darüber, dass die Virulenz der Spaltpilze durchaus keine konstante Grösse ist, sondern je nach dem Nährboden und anderen äusseren Bedingungen in weiten Grenzen wechselt. Die Heranziehung der säurefesten Verwandten des Tuberkelbazillus ist also überflüssig.

Nägeli hat sich übrigens auch selbst in einem Vortrage über die Häufigkeit der Tuberkulose auf dem Kongress für Innere Medizin zu Wiesbaden 1907 gegen die Einwände gewehrt, die gegen die Schlussfolgerungen aus seiner ersten Veröffentlichung (1900) gemacht wurden. Er weist darauf hin, dass andere Anatomen zu sehr ähnlichen Ergebnissen kamen: Burkhardt 91 %, Schmorl 94 %, Paltauf 92,5 % der Erwachsenen. Die Statistiken mit viel geringeren Prozentsätzen (Hof 35 %, Orth 28 %) können nicht in Vergleich gezogen werden, weil bei diesen Sektionen ein Suchen nach latenten Herden offenbar gar nicht stattgefunden habe. Er betont ferner die unzweifelhaft tuberkulöse Natur seiner Befunde, und widerlegt den Einwand, dass sein Material wesentlich nur die Arbeiterbevölkerung enthalte: Er hatte nur 2,8 % Spinner, höchstens 8 % Fabrikarbeiter im ganzen; dagegen 40 % aus der ländlichen Bevölkerung, und die Mehrzahl der Sektionen fiel auf die kleinen Handwerker. Gegen Cornet hebt auch er hervor, dass die Virulenz der Tuberkelbazillen bekanntermassen keine konstante, sondern eine sehr schwankende Grösse sei, und wenn wirklich in den latenten Herden der Leichen schwach virulente Bazillen nachgewiesen würden, so dürfe man daraus noch lange nicht schliessen, dass sie stets und von Anfang schwach virulent gewesen seien. Er hält seine anfänglichen Schlussfolgerungen energisch fest, und man muss ihm recht geben.

Wir wollen nun zwei Fragen kurz zu beantworten suchen, die für unsere Betrachtung von Wichtigkeit sind: Woher stammen die Tuberkelpilze, die die tuberkulöse Infektion bewirken, und wie gelangen sie in den Organismus?

Eine Hauptquelle ist ohne Zweifel der Auswurf des Lungenkranken, der ja Tuberkelbazillen in gewaltigen Mengen enthält. Nach Kitasato sind allerdings die meisten Tuberkelbazillen, die im Auswurf entleert werden, abgestorben, auch wenn sie Form und Färbung behalten haben. Die Tierversuche beweisen aber, dass vollauf genügend lebende und virulente Bazillen vorhanden sind, um Infektion zu bewirken. Andere krankhafte Exkrete, die ebenfalls Tuberkelbazillen enthalten, wenn auch nicht so reichlich und regelmässig wie der Auswurf, z. B. die Dejektionen bei Darmtuberkulose oder der Eiter tuberkulöser Geschwüre (Drüsen, Knochen, Haut etc.) kommen weniger in Betracht. Kot und Harn Tuberkulöser enthalten übrigens nach neueren Untersuchungen*), auch wenn Darm und Harnwege nicht tuberkulös erkrankt sind, meist Tuberkelbazillen, zwar in geringer Menge, aber doch genügend, um Beachtung zu verdienen. Eine andere Quelle ist die Kuhmilch, also ein unentbehrliches, alltägliches Nahrungsmittel, in geringerem Grade auch die Butter. Die Tuberkulose in der Form der Perlsucht ist ja beim Rindvieh mindestens so verbreitet wie beim Menschen, und der Erreger geht leicht in die Milch über. Hier hat sich nun in den letzten Jahren der etwas verwirrende Gegensatz entwickelt, dass unsere beiden grössten Bakteriologen völlig entgegenstehende Ansichten vertreten: R. Koch, der ursprünglich die Identität der menschlichen Tuberkulose und der Perlsuchst vertrat und auf die Bedenklichkeit der Kuhmilch hinwies, betont seit 1902 (Londoner Tuberkulosekongress) auf Grund weiterer Untersuchungen die Verschiedenheit beider Formen. Er sieht in den vom Menschen herrührenden Tuberkelpilzen, besonders also im Auswurf die eigentliche Infektionsgefahr und hält die Kuhmilch für kaum gefährlich, weil der Perlsuchtbazillus dem menschlichen Tukerkelbazillus zwar nah verwandt, aber von ihm doch so verschieden sei, dass er den Menschen nicht infiziere, ebensowenig wie der menschliche Tuberkelpilz das Rindvieh. Umgekehrt erachtet v. Behring die Bedeutung der Infektion durch den Auswurf und dergleichen als unbedeutend und lässt sie vielmehr fast ausschliesslich, mindestens ganz vorwiegend durch die Kuhmilch geschehen, und zwar in der frühen Jugend, wo die Durchlässigkeit der Schleimhaut des Verdauungs-

---

*) Al. Foulerton and W. Hillier, On the urine in tuberculous infection. British Medical Journal. 1901. September.

Odery Symes, Some urinary infections. Bristol Medico-Chirurgical Journal. 1902. Nr. 75.

J. O. Bryson, Tubercle-Bacilli in urine. Medical News. 1902. October.

Anglade et Chocreaux, Les selles des tuberculeux ne sont pas moins dangereuses que leurs crachats. Presse Médicale. Paris 1902. Août.

traktus für Spaltpilze besonders gross sei. Die Streitfrage, auf die wir hier nicht näher eingehen können, hat viele Kontroversen zur Folge gehabt, ist aber bisher nicht erledigt, obwohl wenigstens in Deutschland die Auffassung R. Kochs wohl die meisten Anhänger hat. Gewisse Verschiedenheiten der beiden Spaltpilze bestehen, und A. Weber im Kaiserlichen Gesundheitsamt hat gezeigt, dass wir im Kulturversuch einen Typus humanus und einen Typus bovinus des Tuberkelbazillus unterscheiden können, die bisher nicht ineinander überzuführen waren, und von denen jener regelmässig bei der Tuberkulose des Menschen, dieser regelmässig bei der Tuberkulose des Rindes gefunden wird. Nur ausnahmsweise fand sich beim Menschen auch der Typus bovinus, einmal sogar beide Formen zusammen. Ob damit das letzte Wort gesprochen ist, bleibt abzuwarten [8]).

Auch die Vogeltuberkulose, die zumal bei Hühnern und Papageien beobachtet wird, ist als Infektionsquelle angesprochen worden. Ihr Erreger ist von dem der menschlichen Tuberkulose schon wesentlich verschiedener als der Perlsuchtbazillus; dem Vogelorganismus angepasst hat er namentlich ein höheres Wachstums-Optimum (40°). Ebenso ist bei Kaltblütern (Schildkröten, Schlangen) tuberkulöse Erkrankung beobachtet und ein Tuberkelbazillus gefunden worden, der entsprechend ein viel niedrigeres Wachstums-Optimum hat und bei menschlicher Körperwärme (37°) nicht mehr gedeiht. A. Moeller will aber durch Verimpfung von menschlichen Tuberkelbazillen auf Blindschleichen und Frösche diese in den Kaltblüter-Tuberkelpilz oder doch in eine ganz ähnliche Form umgezüchtet haben. Nach den Untersuchungen des genannten A. Weber im Gesundheitsamt ist das ein Irrtum: Es handelt sich nicht um eine Umzüchtung, sondern um eine Verwechselung mit im Schlamme von Aquarien häufig vorkommenden säurefesten, d. h. nach Art der Tuberkelpilze zu färbenden Bazillen. Derartige säurefeste Bazillen, die dem Tuberkelbazillus in mancher Hinsicht ähnlich sind, sind von Moeller, Frl. Rabinowitsch u. a. auf gewissen Gräsern, im Miste des Rindviehs, in der Butter gefunden worden, also in der Nahrung und in den Produkten des Rindviehs, was gewiss eine auffallende und nachdenkliche Tatsache ist. Unwillkürlich wirft sich die Frage auf, ob diese dem Tuberkelpilz nahestehenden Bazillen und die ihm verwandten Erreger der Vogel- und Kaltblüter-Tuberkulose wirklich getrennte Arten sind und bleiben, oder ob wir sie als Abarten und Varietäten aufzufassen haben, die unter zunächst noch unbekannten Umständen ineinander übergehen können, d. h. durch Veränderung des Nährbodens und der Wachstumsbedingungen sich umzüchten lassen. Die Frage ist bisher nur vereinzelt und fast

schüchtern bearbeitet worden, weil sie den Anschauungen der herrschenden Autoritäten widersprach, auch weil der Gegenstand in der Tat schwierig ist und keine sicheren Ergebnisse zutage kamen. Unlängst hat M. Rabinowitsch eine sehr eingehende Arbeit (Zur Identitätsfrage der Tuberkelbakterien, 9. Band der Zeitschrift für Tuberkulose) veröffentlicht, die auf Grund sorgfältiger Experimente zu dem Schlusse kommt, dass die Tuberkelbakterien verschiedenster Herkunft, d. h. die Erreger der Vogel-, Säugetier- und Kaltblüter-Tuberkulose nur vegetative Modifikationen einer und derselben Art sind. Form und Wachstum, Säurefestigkeit und Virulenz sind nicht konstant, sondern wechseln je nach den mannigfaltigen Umständen ihrer Herkunft und ihrer Züchtung, lassen sich auch alle den verschiedensten Bedingungen anpassen. Alle erzeugen ein qualitativ gleiches Gift, allen kommt auch ein gleiches gegenseitiges Agglutinationsvermögen zu [4]).

Das Ergebnis wäre, seine Bestätigung vorausgesetzt, von ausserordentlicher Bedeutung. Es würde unseren Bestrebungen, die Bekämpfung der Tuberkulose wesentlich als die Vernichtung des Erregers zu gestalten, einen argen Stoss geben. Diese Vernichtung wird freilich von manchen Bakteriologen (Cornet, Flügge u. a.) als erreichbar, ja als zum guten Teil schon erreicht dargestellt, obwohl ein Blick ins wirkliche Leben zeigen muss, dass davon nur in bescheidenem Umfang die Rede sein kann, selbst wenn wir uns auf die Unschädlichmachung der menschlichen Tuberkelbazillen beschränken. Wird die Identität der verschiedenen Tuberkelbazillen (Vögel, Säugetiere, Kaltblüter) durch weitere Forschungen festgestellt, so wird die Vernichtung derselben so gut wie unmöglich. Die Frage nach dem Verhältnis der aus der Umgebung des Rindviehs stammenden säurefesten Bazillen zum Tuberkelbazillus bleibt noch offen. Es besteht aber die Möglichkeit, vielleicht Wahrscheinlichkeit, dass auch hier nahe verwandtschaftliche Beziehungen und Übergänge erwiesen werden: dann wären die Aussichten einer Bekämpfung der Tuberkulose durch Beseitigung des Erregers völlig illusorisch.

Wir haben uns hier teilweise auf ein umstrittenes Gebiet begeben, wo es noch lange währen wird, bis Einigkeit der Meinungen erreicht ist. Für unsere Betrachtung ist das nebensächlich: denn ob wir die Identität sämtlicher Tuberkelbazillen annehmen, ob wir uns R. Koch anschliessen, der in den menschlichen Tuberkelbazillen den eigentlichen Schädling sieht, oder ob wir v. Behring beipflichten, der im Rindvieh die entscheidende Gefahr erblickt: jedenfalls sind die Quellen tuberkulöser Infektion stets in Fülle gegeben: Die Verbreitung des Erregers ist ungeheuer gross, auch wenn wir

nur eine Quelle, z. B. die menschliche Tuberkulose anerkennen. Die bakteriologische Richtung, die sich von Bestrebungen zur allgemeinen Beseitigung der Tuberkelbazillen Erfolg verspricht, bekämpft sehr die Annahme einer Ubiquität derselben. Diese ist natürlich nicht vorhanden. Aber die Verbreitung in allen Kulturländern ist offenbar so gross, und unsere Macht sie einzudämmen ist offenbar so klein, dass der tatsächliche Unterschied nicht erheblich ist. Selbst gesetzlicher Zwang würde kaum etwas ausrichten, weil er nicht wirksam durchzuführen ist. Es wäre gewiss sehr schön, wenn wir alle Tuberkelbazillen in absehbarer Zeit vernichten könnten; aber es wird schwer gelingen: es sind eben zu viele.

Trotz oder vielleicht auch wegen dieser überaus grossen Verbreitung des Erregers vermögen wir nicht allzu häufig mit einiger Sicherheit anzugeben, wo eine vorliegende tuberkulöse Infektion erfolgt ist. Das ist jedem Arzte geläufig, man müsste denn ganz vergessen, dass die Infektion, wie wir sahen, gerade da, wo man sie am ehesten erwarten sollte, tatsächlich äusserst selten geschieht, oder man müsste, wie es im Zeitalter der Bazillenfurcht allerdings vorkommt, von erwiesener Infektion schon sprechen, wenn der Kranke einmal neben einem Tuberkulösen gesessen hat.

Es wird nützlich sein zu dieser Frage einen klinischen Beitrag zu liefern, eine statistische Aufstellung über die vermutliche Quelle der Infektion, die ich vor einigen Jahren zur Beantwortung einer Rundfrage von Flügge machte und hernach vervollständigte. Von 317 Fällen tuberkulöser Lungenerkrankung in der Reihenfolge der Aufnahme in die Anstalt waren 171 solche, bei denen in der Blutverwandtschaft Tuberkulose vorkam, während bei 146 Abstammung aus tuberkulosefreier Familie vorlag. Bei den 171 „hereditär belasteten" Fällen, wie man solche gewöhnlich bezeichnet, war 39 mal der Vater, 47 mal die Mutter tuberkulös, 5 mal beide Eltern. In diesen Fällen — zusammen 91 — kann man mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Übertragung von den erkrankten Eltern aus geschah, insofern ein enger Verkehr mit denselben entweder bestimmt angegeben ist oder doch vermutet werden muss. Dazu kommen noch 14 weitere Fälle, wo in ähnlicher Weise die Übertragung von anderen Blutverwandten, namentlich Geschwistern angenommen werden kann. In den übrigen 66 Fällen aber ist eine Ansteckung bei den tuberkulös erkrankten Blutsverwandten in keiner Weise ersichtlich, weil es sich meist um entferntere Verwandte — Grosseltern, Onkel, Tanten, Vettern — handelte, mit denen irgendwie engerer Verkehr nicht bestand. Wir legen in Hohenhonnef allen Patienten, namentlich denen aus tuberkulosefreier Familie, die Frage nach der möglichen Infektionsgelegen-

heit vor, und kontrollieren durch Nachfrage bei den Angehörigen. Da unsere Klientel durchweg den gebildeten Ständen angehört, so kann man wohl mit zutreffenden Antworten rechnen. Es ist deshalb fast auffallend, dass von den 146 Fällen aus tuberkulosefreier Familie in 129 Fällen irgend welcher Verkehr oder Zusammensein mit Tuberkulösen ausdrücklich in Abrede gestellt wurde. Bei den übrigen 17 Fällen ist in 2 Fällen die Übertragung von dem erkrankten Ehegatten wahrscheinlich; in den übrigen 15 Fällen sind Angaben gemacht, die einer ernsthaften Kritik wenig Stand halten: sie entsprechen eben der übertriebenen Bazillenfurcht unserer Zeit. Also wenn wir diese Fälle zurechnen, ergeben sich bei 317 Fällen von Tuberkulose nur 107, d. h. ein Drittel mit einigermassen sicherer Infektionsgelegenheit, denen 15 unsichere, und 195 gänzlich dunkle gegenüberstehen. Die nachweisliche Infektion bezieht sich somit fast ausschliesslich auf die Möglichkeit der Infektion bei Angehörigen. —

Die andere Frage, auf welchen Wegen der Tuberkelpilz in den Organismus gelangt, ist lange Zeit hindurch fast ausschliesslich dahin beantwortet worden, dass man die wichtigste und verbreitetste Form der Krankheit, die Lungentuberkulose, als eine Inhalations-Infektion aufzufassen habe: der mit dem eingetrockneten und staubförmig gewordenen Auswurf oder mit den Flüggeschen Tröpfchen durch einen „unglücklichen Atemzug" inhalierte Erreger sollte nicht nur in die Lungen, sondern gleich bis in die schlechter ventilierten, namentlich schlecht ausatmenden, auch infolge ihrer Lage schlechter mit Blut versorgten Lungenspitzen gelangen, und dort die Krankheit erzeugen. Für die übrigen Formen der Tuberkulose liess man auch die Infektion vom Darmkanal und von Verletzungen der äusseren Haut oder der Schleimhaut gelten. Diese Auffassung genügte bis in die letzten Jahre, und wer etwas anspruchsvoller war, nahm noch den Begriff der „Disposition", d. h. einer besonderen Empfänglichkeit für tuberkulöse Infektion hinzu, und war ebenfalls befriedigt. Richtig gefasst ist der Begriff der Disposition allerdings unentbehrlich bei sämtlichen Infektionskrankheiten, deren Entstehen und Verlauf wir sonst nicht begreifen können: Es handelt sich ja offenbar nicht um das Wachstum eines pathogenen Pilzes auf einem passiven Nährboden, sondern um den Kampf ums Dasein zwischen den organischen Kräften des Erregers und denen des befallenen Organismus, von deren mannigfaltiger Gestaltung der Ausgang des Kampfes abhängt. Es geht deshalb nicht an, dass Cornet die von ihm ziemlich verächtlich als Lückenbüsser behandelte Disposition durch den Begriff der Exposition ersetzen will: Er meint nämlich, wenn auch die einmalige Inhalation weniger Bazillen für eine wirk-

same Infektion vielleicht nicht genüge, so müsse diese doch sicher geschehen, wenn man sich wiederholt diesem Vorgang aussetze. Er übersieht dabei die alltägliche Erfahrung, dass das durchaus nicht zutrifft, dass tuberkulöse Erkrankung gerade da auffallend selten ist, wo wir sie am ehesten erwarten sollten, wenn bloss die Exposition entschiede. Tendeloo, ebenfalls ein Verfechter der einfachen Inhalationsinfektion, betont in seinem Buche über die Ursachen der Lungenkrankheiten (Wiesbaden 1902, J. F. Bergmanns Verlag), dass unser Atmungsapparat eine Art von Aspirator sei, durch den immer neue Luftmengen mit den darin enthaltenen Mikroben in die Lunge eingeführt werden, so dass die an sich geringe Menge der Bazillen sich stetig multipliziere. Das ist an sich richtig, reicht aber nicht aus, um die Schwierigkeiten zu beseitigen: Ein Feind, der ab und zu schwächliche Angriffe macht, ist lästig, aber nicht gerade gefährlich, da er doch keinem wehrlosen Gegner gegenübersteht. Wer aber von den Tuberkelbazillen in der Luft spricht und deren Gefahr betont, muss doch auch die tatsächlichen Verhältnisse betrachten! Der eingetrocknete Auswurf Lungenkranker bildet eine zähe, ziemlich hygroskopische Masse, die an Leim oder Gummi erinnert. Dass sich aus dieser Masse durch die natürlichen Vorgänge, ohne künstliche Hilfsmittel, ein so feiner Staub bilde, dass er längere Zeit in der Luft schwebend bleibt und zur Inhalation in die Tiefe der Atmungsorgane geeignet ist, muss recht zweifelhaft erscheinen. Flügge hat das hervorgehoben, und dafür die Gefahr der feinen Tröpfchen betont, die von den Lungenkranken ausgehustet werden. Aber auch diese Tröpfchen erhalten sich nicht lange schwebend, und ihre Gefahr ist, wie namentlich Saugman ausführlicher dargetan hat, erfahrungsmässig unerheblich. Das Schicksal solcher schwebenden Stäubchen und Tröpfchen, deren Dasein vorübergehend ist und deren Menge zumeist nicht besonders gross sein kann, gestaltet sich aber nach physikalischen Gesetzen und nach den Erfahrungen der Inhalationstherapie unzweifelhaft so, dass sie zum allergrössten Teile bereits auf der Schleimhaut der oberen Luftwege haften bleiben. Dass sie in den immer enger, schliesslich mikroskopisch werdenden Verzweigungen der Luftröhren regelmässig gerade bis an deren Ende, die Alveolen gelangen sollten, ist ein physiologisches Unding: das könnte nur ein günstiger Zufall ausnahmsweise bewirken. Sänger-Magdeburg hat das auch experimentell bewiesen, und die gänzlich verschiedenen Verhältnisse bei gewaltsamen Tierversuchen mit massenhaften Staubinhalationen hervorgehoben. Warum trotzdem am häufigsten die Lungenspitzen, recht selten die mittleren und grossen Luftröhren, fast nie der Kehlkopf

mit seinen Buchten und Taschen primär tuberkulös erkrankt, bleibt für die Inhalationstheorie eine ungelöste Frage, auch wenn man mancherlei Hypothesen zu Hilfe nimmt.

Die naive Vorstellung von dem unglücklichen Atemzug, der die in der Luft schwebenden Tuberkelbazillen bis in die Tiefen der Lunge befördern soll, kann deshalb als abgetan betrachtet werden. Mehr und mehr einigt sich die Anschauung dahin, dass der aerogene Weg der tuberkulösen Infektion nur selten, wahrscheinlich nie direkt bis zu den Lungenalveolen führt, sondern dass er bereits in der Gegend des Schlundrings allermeist endigt. Hier bildet die Gegend der Mandeln (Gaumen und Rachen) und deren Nachbarschaft die Eingangspforte, von der aus der lymphogene Weg in die Hals-, Mediastinal- und Bronchialdrüsen führt, wo die Tätigkeit des Tuberkelpilzes für gewöhnlich ein Ende oder doch einen Aufschub erleidet. Es würde zu weit führen, die vielen Autoren anzuführen, die auf diesem Gebiete zur Klärung der Verhältnisse beigetragen haben; auf die lehrreichen Arbeiten von J. Bartel (Wiener klinische Wochenschrift 1907, Nr. 38) sei besonders hingewiesen. Von den Drüsen aus in die Lungenspitzen scheint nach den anregenden Untersuchungen Aufrechts (z. B. Berliner klinische Wochenschrift 1907, Nr. 27) der hämatogene Weg eingehalten zu werden. Zur Stütze der alten Inhalationstheorie hat man das Tierexperiment hervorholen wollen. Aber gerade v. Behring hat gezeigt, dass durch künstliche Infektion der Versuchstiere von der Zunge aus genau die gleichen Formen von Lungentuberkulose erzeugt werden wie bei experimenteller Inhalations-Infektion. Es ist auch die Annahme nicht nötig, dass der Tuberkelpilz ausschliesslich mit der Luft an die genannte Eingangspforte gelangt. Er kann natürlich ebensogut mit irgend welchen bazillenhaltigen Unreinlichkeiten dorthin kommen, die in den Mund gelangen und verschluckt werden, ebenso mit der Nahrung, also auch mit der Milch, die nicht notwendig erst vom Verdauungstraktus aus wirken muss, falls sie infektiös ist.

Die Gegend der Mandeln braucht übrigens nicht die einzige Eingangspforte zu sein. Schon Wyssokowitsch hat vor Jahren in den Veröffentlichungen der Brehmerschen Anstalt zu Görbersdorf gezeigt, dass die grösseren Luftröhren bei Versuchstieren von experimentell inhalierten Spaltpilzen leicht durchwandert werden, und dass die Bakterien sich dann in den Bronchialdrüsen finden. Nach Ribbert sind die grösseren und mittleren Bronchien bei der Lungentuberkulose des Menschen die gewöhnliche Eingangspforte; aber erst von den Drüsen aus erkrankt die Lunge.

Im Gegensatz zu diesen Auffassungen steht wie erwähnt v. Behring, der den Verdauungstraktus, d. h. den Darm als die gewöhnliche Eingangspforte für die tuberkulöse Infektion auch der Lunge ansieht. Er hat viele Gegner gefunden, und es wird vor allem eingewandt, dass dann die nächsten Lymphdrüsen, also die Mesenterialdrüsen häufiger infiziert sein müssten. Dieser Einwand ist bisher nicht genügend widerlegt. Doch scheint die Frage diskutabel, ob nicht der Tuberkelpilz, die Darmzotten durchwandernd, mit dem Chylus in den Ductus thoracicus und von da in den Blutstrom gelangen könne, um dann irgend welche Organe, auch die Lungen zu infizieren. Da die Zahl der gleichzeitig aufgenommenen Bazillen allermeist nur gering sein wird, so brauchen keineswegs gleich akut miliare Formen zu entstehen. Hier würden wir eine rein hämatogene Infektion haben, durch die mit Zuhilfenahme des Begriffes der Chemotaxis die isolierte Erkrankung tiefliegender, rings eingeschlossener Organe (Gelenke, Nieren und Nebennieren, Solitärtuberkel im Gehirn) sich am leichtesten erklären liesse. Doch ist das vorläufig hypothetisch; Tierversuche sind nicht bekannt. — Dass der Tuberkelpilz auch durch kleine Wunden (Risse, Stiche, Schrunden) beim Kratzen und Jucken, also durch eine Art von Impfung in den menschlichen Organismus gelangen kann, wurde bereits erwähnt. Welche Bedeutung diesem Modus zukommt, ist vorläufig ungewiss.

Allen diesen Infektionsmöglichkeiten liegt die Voraussetzung zu Grunde, dass der Erreger der Tuberkulose bei jeder Erkrankung aus der Aussenwelt in den Organismus hineingelange. Nach einer anderen Auffassung, die besonders von Baumgarten vertreten wurde, wäre die Tuberkulose wesentlich eine hereditäre, d. h. mit der Zeugung oder im intrauterinen Leben erworbene Krankheit. Diese Lehre hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Die plazentare Infektion kommt gelegentlich vor; dass sie eine grosse Rolle spielt, ist nicht anzunehmen. Die germinative Infektion vom Ovulum aus ist unsicher, vom Sperma aus unbewiesen. Es stammt doch auch nur ein Bruchteil der Tuberkulösen von ersichtlich tuberkulösen Eltern (Vater oder Mutter) ab. Man muss mancherlei Hypothesen zu Hilfe nehmen, um diese Lehre aufrecht zu halten: namentlich muss man eine sehr langjährige Latenz der Tuberkulose voraussetzen, deren Möglichkeit allerdings heutzutage vielfach anerkannt wird, und die z. B. auch v. Behring betont. Doch lässt sich die sogen. Familientuberkulose bei Annahme der gewöhnlichen Infektion von aussen nach der Geburt durch die Vererbung einer gewissen Körperbeschaffenheit und durch die Einwirkung gemeinsamer Schädlichkeiten (Wohnungs-

und Arbeitsverhältnisse) mindestens ebenso gut erklären. Die Häufigkeit tuberkulöser Erkrankungen in bisher tuberkulosefreien Familien ist überdies viel grösser als man vielfach annimmt: Mir wenigstens ergab eine Zusammenstellung von über 700 Tuberkulösen, dass etwa $^3/_7$ der Fälle aus unbelasteten, $^4/_7$ aus „belasteten" Familien stammten, d. h. solchen, wo irgendwo in der Blutsverwandschaft Tuberkulose vorgekommen war. Aber diese Belastung beweist noch keine wirkliche Heredität, die nur dann vorhanden ist, wenn die betreffende Eigenschaft dem Keimplasma übertragen wurde. Ob das geschah, vermögen wir im gegebenen Falle nicht zu entscheiden. Offenbar aber kann die Heredität niemals ein allgemein gültiges ätiologisches Moment abgeben: eine Krankheit kann sich durch Heredität verbreiten, eine Infektionskrankheit aber kann nicht durch Heredität entstehen, sondern muss einmal auf Infektion aus der Aussenwelt zurückgehen. Damit gelangen wir immer wieder auf die angeführten Infektionsquellen.

Fassen wir diese Darlegungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Die Quellen, aus denen der Erreger der Tuberkulose stammt, sind recht mannigfaltig und sehr ergiebig: Die Verbreitung des Tuberkelbazillus in unserer Umgebung ist ungemein gross, selbst wenn wir nur den menschlichen Tuberkelpilz in Betracht ziehen. Es stehen ihm viele Wege in den Organismus zur Verfügung, auf denen er überall offene Türen findet. Welcher Weg der wichtigste oder häufigste ist, bleibt teilweise streitig.
2. Das Menschengeschlecht erweist sich in sehr grossem Umfang von tuberkulöser Infektion durchseucht (Sektionsbefunde und Tuberkulinproben): Die tuberkulöse Infektion ist sehr viel häufiger als die tuberkulöse Erkrankung.
3. Gerade da, wo wir die tuberkulöse Infektion als besonders wirksam annehmen müssen (Pfleger und Ärzte der Lungenkranken, Einwohnerschaft von Kurorten, Eheleute), beobachten wir die tuberkulöse Erkrankung auffallend selten.

Hier besteht offenbar ein Widerspruch, der sich nur dann überbrücken lässt, wenn tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung

nicht identisch sind. Das aber trifft nun offenbar zu. Ich habe bereits in meinen frühesten literarischen Arbeiten (Die Lungenschwindsucht [1884] und Zur Kenntnis der menschlichen Phthisis [1885], Berlin, E. Grosser) auf die Unstimmigkeit zwischen der sehr grossen Verbreitung tuberkulöser Herde — das Wort „ein bischen tuberkulös ist am Ende jeder" führte ich schon damals an, — und der jedenfalls viel geringeren Häufigkeit tuberkulöser Erkrankung hingewiesen. Ich habe dort ausgeführt, dass wir die Stärke der Infektionskraft, die Virulenz des Tuberkelbazillus im einzelnen Falle zwar nicht zu beurteilen vermögen, dass aber der menschliche Organismus ohne Zweifel recht häufig sich mit ihm abfindet, ohne dass chronisches Siechtum die Folge, oder doch die alsbaldige Folge ist. Zur Entwickelung dieses Siechtums, d. h. der Lungentuberkulose in ihren mannigfachen klinischen Formen ist vielmehr ausser der Causa efficiens, dem Tuberkelpilz, noch eine Causa movens notwendig, d. h. der Tuberkelpilz vermag den Menschen wohl zu infizieren, aber er vermag, wenigstens in der Menge und Art wie er für gewöhnlich auf uns einwirkt, nicht ohne weiteres die Krankheit zu erzeugen. Wenn man diesen Gedankengang verfolgt, so führt er notwendig zu der Schlussfolgerung, dass bei der Tuberkulose die Wirkung der Causa efficiens und die der Causa movens zeitlich getrennt sind, d. h. zwischen der tuberkulösen Infektion und der tuberkulösen Erkrankung liegt wenigstens für gewöhnlich ein längerer Zeitraum. Dies ergibt sich besonders klar aus der Beobachtung der Familientuberkulose, wo die Infektion bestimmt oft viele Jahre früher erfolgt als das Hervortreten der Erkrankung. Wir sind aber, wie bereits erwähnt, überhaupt nur ausnahmsweise in der Lage, bei einer tuberkulösen Erkrankung mit Sicherheit die Zeit der Infektion angeben zu können, der nach so und so viel Wochen und Monaten die Erkrankung gefolgt sei. Wir gelangen hier auf den Begriff der latenten Tuberkulose, den auch Baumgarten und die Vertreter der hereditären Entstehung der Tuberkulose annehmen, und dem man heutzutage auch bei anderen Infektionskrankheiten Geltung zuerkennt.

Der herrschenden Meinung gegenüber, nach der die Tuberkulose einfach durch Kontagion entsteht, ganz wie der Scharlach oder die Pest, hat die Auffassung von einem Unterschiede zwischen tuberkulöser Infektion und tuberkulöser Erkrankung lange zurückstehen müssen. Auch eine Arbeit von Fel. Wolff (Über Infektionsgefahr und Erkranken bei Tuberkulose, Münchener medizinische Wochenschrift 1892, Nr. 39 und 40), die dies Verhältnis mit bemerkenswerter Klarheit darlegte, wurde so gut wie gar nicht beachtet. Erst als v. Behring, um die von ihm behauptete bovigene Entstehung

der menschlichen Tuberkulose zu stützen, auf die lange Latenz der Infektion hinwies, wurde man mehr darauf aufmerksam (1903). In einer Abhandlung über die Verbreitungsweise der Lungenschwindsucht (Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose, Wiesbaden 1901, J. F. Bergmann) habe ich meine Auffassung folgendermassen ausgedrückt: Die Infektionskraft des Tuberkelbazillus ist offenbar gross genug, um ein erstes Haften bei der grossen Mehrzahl der Menschen zu ermöglichen; seiner Invasion vermag auch der kräftigste Organismus kein Hindernis entgegenzusetzen. Die Infektion verfolgt aber von irgend welcher Eingangspforte aus den lymphogenen Weg, und es kommt zunächst nur zur Entwickelung kleiner latenter Herde, die keinerlei Krankheitserscheinungen hervorzurufen brauchen. Das weitere Schicksal dieser Herde ist von den Verhältnissen des betreffenden Organismus abhängig: Diese entscheiden ob der Herd latent bleibt und allmählich erlischt, oder ob es früher oder später zu einem mehr oder weniger heftigen Ausbruch der Krankheit kommt. Diese Anschauung von der Entstehung der Tuberkulose würde, wie ich ausführte, nicht nur die tatsächlichen Verhältnisse ungezwungen erklären, sondern auch geeignet sein eine Versöhnung zwischen den starren Kontagionisten und den Verfechtern der sogenannten Disposition einzuleiten. Das ist auch noch heute meine Meinung, und ich hoffe, dass sie siegen wird.

Die Causa movens, die zum Zustandekommen der klinischen Formen der Tuberkulose ebenso notwendig ist wie der Krankheitserreger, die Causa efficiens, werden wir am besten begreifen, wenn wir sie als das auslösende Moment auffassen, das den schlummernden Keim zur Entwickelung bringt. Der Begriff des auslösenden Moments bei den Infektionskrankheiten wurde zuerst von F. Hueppe betont (Naturforscher-Versammlung zu Nürnberg 1894). Später wurde er von Martins aufgenommen und auch auf andere Krankheiten angewandt. Hueppe sieht aber in den Mikroben selbst das auslösende Moment, während die eigentliche Krankheitsursache in den bereits krankhaft veränderten Verhältnissen des Organismus zu suchen sei. Er vergleicht den Ausbruch einer Infektionskrankheit mit der Explosion von Pulver oder Dynamit, das durch einen Funken entzündet wird: Der an sich unbedeutende Funken ist hier das auslösende Moment, die Causa movens, während die Gewalt der Explosion in der aufgehäuften chemischen Spannkraft des Sprengstoffs ihren

Grund hat. Bei der Explosion von Sprengstoffen kann das auslösende Moment des Funkens anderweitig ersetzt werden, z. B. durch einen mechanischen Schlag oder Stoss. Hueppe ist geneigt, diesen Vergleich auch für die Infektionskrankheiten fortzuführen. Doch wird man ihm hier nicht folgen können: Wir sehen immer wieder, dass jede Infektionskrankheit durch einen spezifischen Erreger hervorgerufen wird, und solange nicht die Möglichkeit tuberkulöser Prozesse ohne Tuberkelbazillen oder deren Produkte erwiesen ist, müssen wir an dieser Anschauung festhalten.

Wir kommen der Wahrheit näher, wenn wir das auslösende Moment bei der Tuberkulose etwas anders auffassen. Nicht der Organismus schlechtweg, sondern der mit kleinen tuberkulösen Herden behaftete Organismus entspricht dem Sprengstoff. Man kann die Verhältnisse noch besser vergleichen mit einer auf geneigter Fläche ruhenden Felsmasse: Ohne einen Anstoss wird sie sich nicht in Bewegung setzen und dieser Anstoss kann sehr verschieden sein. Je nach seiner Art und Stärke, aber ebenso nach Lagerung und Grösse der angestossenen Masse wird sich die Bewegung gestalten, die im Anfang noch verhältnismässig leicht zu hemmen ist, mehr und mehr aber unaufhaltsam wird: wie wir das auch bei der Tuberkulose sehen.

Wie es scheint, gelangen wir auf diesem Wege auch zu einer klareren Auffassung des vielumstrittenen Begriffes der Disposition zu Tuberkulose. Seine Deutung als Verminderung der organischen Widerstandskraft gegenüber der Einwirkung des Tuberkelbazillus ist an sich wohl zutreffend, aber zu allgemein, um zu befriedigen. Deshalb darf man es aber doch nicht machen wie manche Bakteriologen, die den Begriff einfach wegdekretieren wollen. Da erscheint die Disposition als „der bequeme Sündenbock" oder „die Krücke der Faulheit", und es ist schon viel, wenn man das Wort als „die Eselsbrücke unseres Nichtwissens" vorläufig gelten lässt. Die Wirkung des Erregers ist alles, von einer Gegenwirkung des Organismus ist nicht die Rede, gerade als ob sich dieser wie ein toter Nährboden im Kulturglase verhielte. Dieselben Leute sprechen aber doch von der Immunität, und vergessen dabei, dass wer die Unempfänglichkeit gegen die Wirkungen der Bazillen betont, auch deren logisches Gegenstück, die Empfänglichkeit anerkennen muss, und, da bei den organischen Erscheinungen eine starre Abgrenzung nicht vorhanden ist, auch die mannigfache Abstufung dieser Empfänglichkeit: Das kann man immerhin als Disposition bezeichnen. Ohne Frage entstehen die Infektionskrankheiten nicht bloss aus der Actio der Erreger, sondern sie sind erst das Produkt dieser Actio und der Reactio des befallenen Organismus. Es handelt sich um Angriff und Verteidigung,

um einen regelrechten Kampf zweier Gegner, die beide mit organischen Kräften ausgerüstet sind und zum Siege zu gelangen suchen.

Das sind aber eben zu allgemeine Gedankengänge, um der den näheren Zusammenhang suchenden Forschung genügen zu können. Bei der Tuberkulose liegt die Sache etwa so: Der ausserordentlich verbreitete Tuberkelpilz findet beim Menschen, auf welchem Wege er auch eindringt, zunächst stets die „offene Tür". Gegen seine blosse Invasion hat der Organismus keinen Schutz; die „Disposition" ist allgemein und wenig verschieden. Deshalb sind wir ziemlich alle „ein bischen tuberkulös". Nun ist aber der Eindringling auf seinem weiteren Wege gezwungen, die Lymphbahnen einzuhalten, und da begegnet er sofort dem Widerstand des Organismus: Er gelangt in die Lymphdrüsen, die einerseits so zu sagen Polizeistationen sind, wo er mechanisch festgehalten wird, andererseits aber auch als Desinfektionsanstalten wirken, wo er unschädlich gemacht wird (Phagozytose, Alexine, Antitoxinbildung, Agglutination usw., vgl. J. Bartel, Die Bedeutung der Lymphdrüse als Schutzorgan gegen die Tuberkulose-Infektion, Wiener klinische Wochenschrift 1905). Dieser Vorgang wird sich mannigfaltig gestalten je nach Menge und Virulenz der Tuberkelbazillen und je nach der mehr oder weniger energischen Funktion der Drüsen, die von der Gesundheit, d. h. von der kräftigeren oder schwächeren Konstitution des Organismus abhängt. Es scheint aber sicher, dass nur ausnahmsweise diese Schutzwehr gleich im ersten Anlauf überwunden wird, so dass also die Erkrankung der Infektion alsbald folgt, schon aus dem Grunde, weil allermeist nur wenige Bazillen auf einmal in Betracht kommen. Für gewöhnlich werden die Eindringlinge entweder vernichtet, oder eingeschlossen und unschädlich gemacht, mindestens aber in ihrem Vordringen gehemmt, selbst wenn die Infektion auf hämatogenem Wege (Aufrecht) sich noch etwas weiter ausdehnen sollte. Es kommt zur Bildung der oft genannten kleinen latenten tuberkulösen Herde, und auch wenn sie nicht erlöschen, so dauert es doch geraume Zeit, oft Jahre lang, ehe sie sich weiter entwickeln. Bestände diese Gegenwehr des Organismus nicht, so müsste in der Tat das gesamte Menschengeschlecht längst an Tuberkulose zugrunde gegangen sein. Vielleicht würden die latenten Herde allmählich zumeist ihre Infektionskraft verlieren, wenn nicht auf den tuberkulös infizierten Menschen so viele Schädigungen einwirkten, die das auslösende Moment vorstellen und den schlummernden Keim wecken: Deshalb erkranken doch so viele Menschen an Tuberkulose. Ungünstige allgemeine Lebensbedingungen, ungesunde Beschäftigung, üble Gewohnheiten, schlechte Wohnungsverhältnisse, körperliche Überanstrengung, ge-

legentlich traumatische Einflüsse, auch Erkältung, bezw. Katarrhe (Influenza) und mancherlei Krankheitszustände, die an sich gar nicht schwer zu sein brauchen: alles dies, einzeln oder in mannigfaltigem Zusammenwirken, das oft vom Zufall abhängig sein mag, kann früher oder später den Stein ins Rollen, die Tuberkulose zum Ausbruch bringen. Der mit latenten tuberkulösen Herden behaftete Organismus ist eben „disponiert" tuberkulös zu erkranken, wenn Umstände wie die genannten als Causa movens auf ihn einwirken. Der Begriff der Disposition in seiner älteren Fassung als einer besonderen, aber nicht näher bestimmten Empfänglichkeit für die Tuberkulose erfährt so eine Verschiebung, aber auch eine Klärung; es bleibt nichts Mystisches an ihm. Ob doch eine besondere Körper- oder Säftebeschaffenheit, die zur leichteren Erkrankung an Tuberkulose führt, vorkommt (Familientuberkulose, Tuberkulose bei Diabetes), bleibt fraglich, ändert aber nichts an dem Zusammenhang. Bei der erblichen Anlage zu Tuberkulose handelt es sich vielleicht um die Vererbung einer minderwertigen Beschaffenheit des Schutzorgans, des Drüsensystems. Übrigens bietet die Familientuberkulose nach Entstehung und Verlauf keine Verschiedenheit von der sonstigen Tuberkulose, auch nicht bezüglich der Prognose, worauf ich schon in meinen ersten Arbeiten hinwies. Es ist immer das Gleiche: Ohne den Tuberkelbazillus gibt es keine tuberkulöse Infektion, aber ohne auslösende Momente kommt es nicht, oder nur ausnahmsweise zu einer natürlichen tuberkulösen Erkrankung. Die experimentelle Tuberkulose ist keine natürliche Tuberkulose. Auch der kräftigste Organismus ist nicht gefeit gegen tuberkulöse Infektion: aber bei einem Menschen mit ungeschädigten, ungeschwächten Organen kommt es nicht zu tuberkulöser Erkrankung oder nur dann, wenn vorher deren Funktion Störungen erlitten hatte.

Eine fast gleiche Auffassung des Begriffes der Disposition bei Tuberkulose vertritt v. Behring in einer Arbeit über Phthiseogenese und Tuberkulosebekämpfung (Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, Nr. 6). Es ist dieselbe Abhandlung, wo er die naiv-laienhafte Ansteckungsfurcht in so kräftiger Weise verspottet, namentlich die sogenannte „librogene" Tuberkulose, die von Büchern und Schriftstücken ausgehen soll, die von hustenden Lungenkranken benutzt wurden, und von der phantasievolle Schauergeschichten umgehen. Wenn man auch den geistreichen Darlegungen des Verfassers nicht überall zu folgen vermag, so wird man ihm doch recht geben, wenn er sagt: „Der Begriff „Disposition zur Schwind-

sucht" kann einen sehr vernünftigen Sinn erhalten, wenn man ihn bestimmt als die besondere Anordnung der Körperteile und Körperkräfte in einem menschlichen Organismus derart, dass unter gegebenen Bedingungen die Lungenschwindsucht nicht bloss entstehen **kann,** sondern entstehen **muss.**" Eine geheimnisvolle „Prädistination" zum Erkranken oder Nichterkranken an Tuberkulose gibt es nicht. Vielmehr ist für die tuberkulöse Infektion zweifellos jeder Mensch empfänglich: Die Ergebnisse Nägelis und überhaupt der pathologischen Anatomie erweisen das klar. Ob es aber zur tuberkulösen Erkrankung kommt, das hängt von den mannigfachen Verhältnissen ab, die auf den infizierten Organismus im weiteren Verlaufe einwirken. Wir werden das hernach an einigen Beispielen ausführen und es wird sich dabei wieder zeigen, dass die sogenannte erworbene und die sogenannte ererbte Tuberkulose (Familientuberkulose) weder nach der Entstehung noch nach der Entwickelung wesentlich verschieden sind. Die Bedingungen, unter denen das Hervortreten der Tuberkulose geschieht, sind freilich allermeist zu verwickelt, um sie im einzelnen Falle vollständig zu übersehen: Sonst würden wir wohl stets erkennen, dass es geschehen musste, dass in der Tat, um mit v. Behring zu sprechen, „der Ausbruch der Krankheit nur der letzte Ton eines Liedes ist, das dem Erkrankten bereits an der Wiege, jedenfalls in einem früheren Lebensabschnitt gesungen wurde".

Wir gelangen also immer wieder zu dem Schlusse, dass wir zu einer richtigeren Auffassung von der Entstehung der klinischen Tuberkulose nur gelangen, wenn wir die Begriffe tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung auseinander halten, als nicht ohne weiteres identisch betrachten, mag auch der anatomische Vorgang wenigstens seinem Wesen nach der gleiche sein. Der reine Infektions- oder Kontagionsstandpunkt ist ungenügend und unbefriedigend. Die tuberkulöse Infektion, d. h. die Bildung kleiner latenter Herde in den Drüsen und von diesen übergehend in den benachbarten Organen, zumal in den Lungenspitzen als nächste Wirkung der Invasion des Tuberkelbazillus tritt klinisch kaum in die Erscheinung, aber sie ist das Vorstadium, der Ausgangspunkt der tuberkulösen Erkrankung, von der sie zeitlich meist lange, oft jahrelang getrennt ist. Man kann dies Verhältnis, freilich nicht ganz zutreffend, mit einem Inkubationsstadium vergleichen: Mit dem Begriffe der Inkubation verbinden wir das notwendige Folgen der Erkrankung. Es endigen aber bei weitem nicht alle tuberkulösen Infektionen mit tuberkulöser Erkrankung, zu der es, wenigstens für gewöhnlich, nur

unter der Mitwirkung auslösender Momente kommt. Die meisten gelangen überhaupt nicht zu weiterer Entwickelung, sondern bleiben unschädlich bis zum Lebensende oder erlöschen vollständig, viele verlaufen abortiv, d. h. es kommt nur zu einem geringfügigen, klinisch kaum merklichen, vorübergehenden Ausbruch, nur die Minderzahl führt zu den allbekannten, mannigfaltigen Formen der tuberkulösen Erkrankung. Aber wir müssen uns gewöhnen, alle diese Formen, auch die gewöhnliche chronische Lungentuberkulose, von bereits vorhandenen latenten Herden abzuleiten, wie wir das bei den akuten Formen, namentlich bei der Miliartuberkulose, auch bei manchen pneumonischen Formen schon längst tun. Der Fall ist denkbar und wird vorkommen, dass einer tuberkulösen Infektion alsbald die Erkrankung folgt. Häufig ist er nicht: Wenn man die Vorgeschichte seiner Kranken verfolgt, hat man fast stets den Eindruck, dass die ersten Anfänge, die ursprüngliche Infektion weit zurückliegen, und der Zusammenhang mit einer vor absehbarer Zeit, vor Wochen oder Monaten erfolgten Infektion ist äusserst selten auch nur mit Wahrscheinlichkeit ersichtlich.

Man hat die kleinen latenten Herde, die bei den Sektionen Gesunder, z. B. Verunglückter oder nicht an Tuberkulose verstorbener, von jeher auffielen, zunächst als geheilte Tuberkulosen aufgefasst, und sie gern als Beweis für die Heilbarkeit dieser Krankheit aufgeführt. Dies ist nur insofern richtig, als zwischen diesen kleinen Herden und „geheilter" Tuberkulose nicht bloss Analogie, sondern wesentlich Gleichheit besteht. Die Heilung der Tuberkulose als einer ausgesprochen destruktiven Erkrankung ist stets zunächst eine Defektheilung im Sinne Virchows. Der geheilte Defekt, der auch bei den kleinen Herden vorhanden ist, enthält ja noch virulente Bazillen, wenn sie auch fürs erste eingeschlossen und unschädlich sind, in einem Schlummerzustand verminderter Lebensfähigkeit sich befinden. Allmählich mögen sie ganz zugrunde gehen, wie das vorher nach Bartel angeführt wurde: Das erst würde die anatomische Heilung der Tuberkulose vorstellen. So ist also die Heilung der gewöhnlichen Lungentuberkulose nichts anderes als die Rückkehr in eine Art von latentem Zustand. Der Feind ist auf seine eigentlichen Herde beschränkt, in narbige Schwielen eingeschlossen, am weiteren Vordringen gehindert; er ist vorläufig überwunden, aber noch nicht vernichtet. Der Unterschied von den latenten Herden der ersten Infektion besteht nur in der erheblich grösseren Ausdehnung, so dass die Gefahr des Wiederausbruches durch neue auslösende Momente viel bedeutender ist. Dem entspricht ja die alltägliche Erfahrung von der Schwerheilbarkeit der Tuberkulose und ihrer Neigung zu

Rückfällen. Die wirkliche anatomische Heilung tritt erst langsam und allmählich mit der Zeit ein, wenn der Kranke sich nicht gleich für gesund hält, nachdem die hauptsächlichen Symptome seines Leidens zurückgetreten sind, sondern eine genügend lange Kur geduldig durchführt und sein Verhalten auch nachher so einrichtet, dass Rückfälle vermieden werden. Leider haben wir bislang kein Mittel, um den Eintritt der anatomischen Heilung sicher festzustellen. Auch die Tuberkulinproben versagen hier. Geduld und Vorsicht werden die Heilung befördern, aber nur der dauernd günstige Verlauf lässt sie als wahrscheinlich erschliessen.

Vom praktischen Standpunkt kann man drei Stufen der Heilung des Tuberkulösen unterscheiden: Volle Heilung, Zustand des Invaliden, Zustand der Ruine. Die erste Stufe, d. h. wirkliche, allmählich auch anatomische Heilung sollte fast regelmässig im 1. Stadium der gewöhnlichen Lungentuberkulose erreicht werden, wenn früh genug und lange genug das Richtige geschähe. Nicht ganz selten kann sie auch im 2. Stadium gelingen, nur selten aber und ausnahmsweise im 3. Stadium. Das 2. Stadium endet häufig mit Invalidität, gelegentlich auch das 3., d. h. es kommt nicht dauernd zu einem wirklichen Latentwerden, es gelingt aber den Verlauf zu verlangsamen, so dass die Erkrankung oft jahrelang ertragen wird, ohne fortzuschreiten, und die Berufsarbeit in gewissen Grenzen gestattet. Der Zustand der Ruine ist eine weiter gesunkene Invalidität, und entspricht dem Ausgang des 3. Stadiums falls es sich günstig gestaltet. Es ist merkwürdig, wie lange dieser Zustand manchmal ertragen wird, als ob ein Waffenstillstand zustande gekommen wäre. Der Tod erfolgt dann schliesslich häufig weniger von der Lunge als von dem geschwächten Herzen aus auf irgend einen, an sich vielleicht unbedeutenden Anlass.

Die Betrachtung der Heilung der Tuberkulose bringt auf die Frage der Reinfektion, d. h. der Lehre, dass Tuberkulöse durch das Zusammensein mit anderen Tuberkulösen sich wiederholter Infektion aussetzten und dadurch besonders gefährdet seien. Die Reinfektion in diesem Sinne ist aber nichts als eine rein theoretische Konstruktion. Nie und nirgends ist der Beweis geliefert worden, dass ihr irgend welche praktische Bedeutung zukommt. Wir wissen nur, dass bei tuberkulös gemachten Tieren durch Impfung von Tuberkelbazillen in die Haut eine neue Infektionsquelle hervorgerufen werden kann. Hierin liegt ein Unterschied der Tuberkulose von anderen Infektionskrankheiten, z. B. von der Syphilis. Auch beim Menschen hat der Zufall gelegentlich Ähnliches gezeigt, wenn ein Tuberkulöser durch eine Verletzung zufällig eine gewaltsame Impfung mit tuberkulösem Infektionsmaterial erlitt. Ob derartiges

auch für die gewöhnliche, so zu sagen natürliche Infektion auf den gewöhnlichen Infektionswegen vorkommt, wo nur sehr wenige Tuberkelbazillen jedesmal einwirken, ist durchaus unerwiesen. Wir sahen an vielen Beispielen, dass Gesunde, wenigstens Erwachsene, durch den Verkehr mit Tuberkulösen durchaus nicht so gefährdet sind, wie das in übertriebener Weise wohl behauptet wird. Weshalb soll es denn bei Tuberkulösen anders sein, da doch keinerlei Erfahrung dafür spricht! Die Reinfektionisten verkennen die tatsächlichen Verhältnisse: Ein Tuberkulöser beherbergt doch in seinen Herden, selbst wenn sie geheilt, d. h. latent geworden sind, viele Millionen von Tuberkelbazillen, und wenn sich bei ihm neue Herde bilden, so geschieht das von den vorhandenen aus gewiss viel leichter als durch das Hineingelangen einiger weniger fremder Bazillen, die doch erst einen weiten und schwierigen Weg machen müssen. Es müsste denn der Beweis geliefert werden, dass diese fremden Erreger viel stärker infektiös wirken als die eigenen: Dieser Beweis aber fehlt völlig. Es ist deshalb nicht verständlich, wie man ernsthaft auf die Forderung gekommen ist, in den Lungenanstalten die Kranken mit offener Tuberkulose von denen mit geschlossener zu trennen: eine Forderung, die überhaupt kaum durchführbar ist, weil die beiden Formen wechseln und ineinander übergehen, und die so grosse Umstände und Kosten verursachen würde, dass man an ihre Durchführung nur dann herantreten kann, wenn erst der Beweis für ihre Notwendigkeit erbracht ist. Auf theoretische Erwägungen und übertriebene Bazillenfurcht allein kann man eine so eingreifende Massnahme nicht begründen.

In einigen europäischen Ländern, namentlich in England und in Deutschland-Preussen hat man seit den letzten Jahrzehnten eine allmähliche beträchtliche Abnahme der Tuberkulose-Sterblichkeit festgestellt. In England sank sie, auf 10 000 Einwohner berechnet, von 33 im Jahre 1864 auf 18 im Jahre 1904, in Preussen von 32 im Jahre 1876 auf 17—18 im Jahre 1906. Man hat versucht, diese erfreuliche Erscheinung auf die grössere Vorsicht in der Beseitigung des Auswurfs der Lungenkranken und die dadurch erreichte Verminderung der Infektionsgelegenheit zu beziehen. Ob diese Vorsicht und die daraus folgende Verminderung der Infektion wirklich so erhebliche Resultate gehabt hat, ist aber bei nüchterner Betrachtung der tatsächlichen Verhältnisse äusserst zweifelhaft. Auch begann das Absinken der Tuberkulose-Mortalität in England bereits fast zwei Jahrzehnte, bevor man den Tuberkelpilz kannte. Die infektiöse Natur der Tuberkulose war unbekannt und entsprechende Vorsichtsmassregeln wurden nicht geübt. Eine viel einleuchtendere

Erklärung gewinnen wir auch hier, wenn wir die Begriffe tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung auseinander halten. Die tuberkulöse Infektion hat offenbar nicht abgenommen: Sonst müssten die Sektionsbefunde der pathologischen Anatomen, die gewissermassen ein Bild der Tuberkulose-Morbidität darstellen, eine entsprechende Abnahme zeigen. In Wahrheit beweisen sie, dass wir wahrscheinlich fast alle in gewissem Sinne tuberkulös sind. Wohl aber hat sich die Zahl der tuberkulösen Erkrankungen vermindert, weil eine Menge auslösender Momente fortgefallen oder weniger wirksam geworden ist, und zwar infolge der sozialhygienischen und sozialpolitischen Fortschritte auf dem Gebiete der allgemeinen Gesundheits- und Wohlfahrtspflege: Städtereinigung, Wohnungshygiene, Arbeiterschutz, bessere Ernährung, steigender Wohlstand usw. Auf diesem Gebiete ist England uns vorangegangen und hat deshalb zuerst die Früchte geerntet. Wir sind gefolgt und haben den Lehrer rasch erreicht. Die Sanatorien für Lungenkranke, Volksheilstätten, Fürsorgestellen, Erholungsheime u. dgl. müssen an dieser Stelle auch hervorgehoben werden; ihre Mitwirkung ist gewiss nicht gering anzuschlagen. Dass die allgemein-hygienischen Massnahmen auch zur Beseitigung des Tuberkelbazillus sehr wesentlich beitragen, liegt auf der Hand. Dass aber hierdurch oder durch die direkten Bemühungen bereits etwas Nennenswertes erreicht worden sei, muss als ein schöner Traum bezeichnet werden, bis die pathologische Anatomie oder die Tuberkulinproben eine Abnahme der tuberkulösen Durchseuchung des Menschengeschlechts erwiesen haben. Auch die Erfolge der genannten Einrichtungen für Lungenkranke sind offenbar fast ausschliesslich auf hygienisch-diätetische Einwirkungen zurückzuführen, und ihre Methode, eine den Bedürfnissen der Lungenkranken angepasste gesundheitgemässe Lebensweise, findet ihre beste Begründung, ihr Gegenstück und Vorbild in den Erfolgen der allgemeinen Volkshygiene[5]).

Unsere Auffassung des Wesens der Tuberkulose kommt sicher der Wahrheit näher als die zur Zeit vorherrschende reine Infektions- oder Kontagionslehre, die zu einer befriedigenden Erklärung der tatsächlichen Verhältnisse nicht ausreicht. Das gilt auch für die Entstehung der gewöhnlichen Formen der klinischen Lungentuberkulose; auch hier wird sie sich fruchtbar erweisen. Nehmen wir zunächst den alltäglichen Fall von Familientuberkulose. Hier sehen wir nebenbei klar, dass tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung zumeist zeitlich auseinander liegen. Denn ein Abkömmling von tuberkulösem Vater oder tuberkulöser Mutter, der sich mit höchster Wahrscheinlichkeit schon in früher Jugend

infiziert hat, erkrankt keineswegs alsbald, entwickelt sich vielmehr zunächst wenigstens anscheinend oft ganz gut. Mangelhafte Ausbildung des Brustkorbes ist durchaus nicht regelmässig vorhanden. Aber selbst wenn dies oder jenes auf eine konstitutionelle Minderwertigkeit hinwies, kommt die Erkrankung gewöhnlich erst im Entwickelungsalter zum Ausbruch, wenn grössere Anforderungen an den Organismus herantreten, das Geschlechtsleben sich geltend macht usw. Treffend hat Riffel von solchen Fällen gesagt, dass sie kaum einer Infektionskrankheit gleichen, vielmehr an das Dahinwelken und Eingehen von Pflanzen erinnern, die von schlechtem Samen stammen oder auf ungeeignetem Boden wachsen: Auch diese gedeihen bis zu einer gewissen Stufe anscheinend gut; dann aber versagen sie, es treten Saftstockungen ein und sie gehen zu Grunde. Die eigentümliche, leider so häufig verderbliche Tuberkulose des Entwickelungsalters ist übrigens, namentlich beim weiblichen Geschlecht, oft genug auch in Familien zu beobachten, in denen bisher die Krankheit nicht vorkam. In tuberkulösen Familien kann der Arzt auch häufig bei den Geschwistern oder anderen Angehörigen eines Erkrankten, die dann zur Vorsicht genau untersucht werden, „verdächtige Lungenspitzen" konstatieren, die auf die kleinen latenten Herde, auf eine tuberkulöse Infektion zu beziehen sind. Manchmal kommt es bei diesen später zu einem Ausbruch der Erkrankung, manchmal aber bleibt es bei der tuberkulösen Infektion, es kommt nicht zu klinischer Tuberkulose.

Nicht selten ist bei diesen Formen der Tuberkulose eine stärkere Erkältung, eine Grippe oder Influenza das unmittelbare auslösende Moment. Die Influenza spielt diese Rolle auch bei anderen Formen. Denn man kann doch nicht gut annehmen, dass gerade gleichzeitig mit der Influenza-Infektion auch eine tuberkulöse Infektion stattgefunden habe. Viel leichter ist zu denken, dass die veränderte und gesteigerte Säfteströmung, die durch den Katarrh bewirkt wird, den schlummernden Keim des Leidens, der längst vorhanden war, weckt und in Bewegung bringt. Hier ist auch der Grund der Gefährdung durch einen interkurrenten Katarrh im Verlauf einer bereits manifesten Lungentuberkulose zu suchen. Diese Vorstellung ist weit einleuchtender, als dass die katarrhalische Schleimhaut empfänglicher für von aussen gedachte tuberkulöse Infektion als die gesunde: Wir sehen doch sonst, dass ein gereiztes Organ durch seine erhöhte Vitalität widerstandsfähiger gegen Infektion ist[6]).

Auch das grosse Gebiet der Tuberkulose bei Staubarbeitern (Schleifer, Steinmetze, Weber, Spinner u. a.) wird am begreiflichsten, wenn wir uns den Staub weniger als den Träger der In-

fektion vorstellen, die ja höchst wahrscheinlich längst vorhanden war, sondern an den stets wiederkehrenden Reiz des Atemorgans und die damit verbundenen Schädigungen denken, die die latenten Herde in Bewegung bringen. Auch Tendeloo hat in seinem oben erwähnten Buch über die Entstehung der Lungenkrankheiten auf diesen Zusammenhang hingewiesen.

Eine bekannte, leider meist verderbliche Form unserer Krankheit ist die ans Wochenbett anknüpfende Lungentuberkulose. Sie kommt bei Frauen mit und ohne „erbliche Belastung" vor, und geht nicht selten schon bis in die Schwangerschaft zurück. Auch hier ist kaum daran zu denken, dass gerade im Wochenbett eine tuberkulöse Infektion stattgefunden habe, für die ja allermeist auch nicht der geringste Anhalt besteht. Aber die starken Veränderungen und Schwankungen der Säfteverteilung (Blut und Lymphe) mögen auch hier leicht Verhältnisse schaffen, die einem latenten Herde die Möglichkeit rascher Ausbreitung gewähren.

Vom rein infektionistischen Standpunkt aus ist auch das Vorkommen von Tuberkulose in unseren Heeren, zumal bei den Rekruten, bei Feuerwehrleuten, und in den Gefängnissen, namentlich in den Zuchthäusern mit Einzelhaft, nicht ausreichend zu erklären. Es ist darauf bereits von vielen Autoren hingewiesen worden. Eine Kaserne ist doch sicher kein Ort, wo man sich gerade der tuberkulösen Infektion aussetzt: wird sie doch nur von ausgewählt gesunden Leuten bewohnt. Es handelt sich in Wahrheit auch gar nicht um Infektion in den Kasernen: Die Infektion wurde vielmehr in diese mitgebracht. Aber den Anstrengungen des Dienstes, den unvermeidlichen Erkältungseinflüssen und ähnlichen Schädigungen ist doch mancher nicht gewachsen, und es kommt zur Weiterentwickelung der längst vorhandenen Infektion, d. h. ein gewisser Prozentsatz namentlich der Rekruten erkrankt an Tuberkulose. Im französischen Heer ist dieser Prozentsatz höher als im deutschen, höchstwahrscheinlich weil man dort, um aus der geringeren Bevölkerung doch die nötige Zahl zu gewinnen, bei der Aushebung weniger scharf auswählt, auch gesundheitlich Minderwertige einstellt. — In den Zuchthäusern wird gewiss alles Erdenkliche getan, um Infektion auszuschliessen, und doch hört die Tuberkulose nicht auf; sie muss also in ihren Anfängen mitgebracht sein. Es handelt sich ja bei den Insassen meist um zerbrochene Existenzen, die schon vorher mancherlei gesundheitlichen Schädigungen ausgesetzt waren; die einsame Haft, die ungenügende Bewegung, die einförmige Kost tun das Übrige, um einen bisher latenten Tuberkuloseherd zur Entwickelung zu bringen. Reue und Verzweiflung über ein verfehltes Leben mögen

bei manchem nicht allzu hart gesottenen Sünder auch mitwirken. Gemütsbewegungen wie Kummer und Gram, Sorgen und Ängste sind zwar als ätiologische Momente der Tuberkulose nicht modern. Dass ihnen eine indirekte Rolle gleichwohl zukommen mag, lässt sich aber nicht von der Hand weisen.

Wir sehen hier mannigfache Mischungen von Anlässen zum Hervortreten der tuberkulösen Erkrankung. Einfacher liegen die Verhältnisse bei der sogenannten traumatischen Tuberkulose. Die Fälle sind gar nicht selten und beschränken sich nicht auf die Lunge. Stets fehlt jeder Grund zu der Annahme, dass gleichzeitig oder kurz vorher eine tuberkulöse Infektion stattgefunden habe. Es sei ein Fall erzählt, der sich in ähnlicher Weise typisch wiederholt. Ein junger Mann von gesunder Abstammung dient bei der Kavallerie und hat das unvermeidliche Geschick des lernenden Reiters, abgeworfen zu werden. Er stürzt auf die rechte Schulter und glaubt, sich eine gewöhnliche Quetschung zugezogen zu haben. Einige Tage später aber tritt eine Hämoptoe auf und nun entwickelt sich eine Spitzentuberkulose, die hier durch eine genügende Kur zur Heilung gelangte. Ich kenne analoge Fälle, die sich an den Stoss einer Wagendeichsel, an einen Eisenbahnunfall und ähnliche Vorkommnisse anschlossen. Hierhin gehört auch, dass Knochen- und Gelenktuberkulose, ferner Nierentuberkulose häufig auf ein Trauma zurückgeführt werden.

Die auslösenden Momente der tuberkulösen Erkrankung scheinen vielfach mehr mechanischer Natur zu sein. Dass aber chemische Verhältnisse der Säftezusammensetzung und des Stoffwechsels wenigstens mitwirken, beweist das häufige Auftreten der Tuberkulose bei Diabetikern.

Man wird nicht erwarten dürfen, in jedem Falle von Tuberkulose den Zusammenhang seiner Entstehung deutlich verfolgen zu können. Dazu sind die Verhältnisse viel zu kompliziert. Meist handelt es sich um ein Zusammentreffen mehrerer oder vieler Umstände, die für den tuberkulös Infizierten verhängnisvoll werden, aber im einzelnen selten zu übersehen sind. Allgemeine Einwirkungen, wie mangelhafte Körperkonstitution, ungünstige Lebensverhältnisse, gesundheitswidrige Gewohnheiten und Missbräuche wirken zusammen mit besonderen Einwirkungen mancherlei Art und bilden meist ein wenig durchsichtiges Gewebe. Gehen wir aber von klareren Fällen aus, so wird der Schluss auf einen stets gleichartigen Zusammenhang wohl berechtigt sein. Diese Einwirkungen sind stets nur der Anlass zu tuberkulöser Erkrankung, nicht ihre Ursache. Diese liegt in der tuberkulösen Infektion, die an sich wohl gar nicht so schlimm wäre, ähnlich wie Pulver ein ziemlich harmloser Stoff ist, solange

der zündende Funke nicht hineinfährt. Es ergibt sich hieraus eine gewisse Annäherung an ältere Auffassungen über die Entstehung der Tuberkulose, Auffassungen, die freilich durch die Schlussfolgerungen aus der Entdeckung des Tuberkelbazillus sehr wesentliche Umgestaltungen erfahren mussten. Aber man braucht sie keineswegs ganz über Bord zu werfen, und eine Versöhnung des Alten mit dem Neuen erscheint durchaus möglich und nützlich.

Für die Bekämpfung der Tuberkulose eröffnet sich naturgemäss stets ein zweifacher Weg: Je nach dem Standpunkt wird man den einen oder den anderen bevorzugen, aber wir müssen beide beachten. Was durch die Wegräumung oder Abschwächung der auslösenden Momente, der Anlässe zu tuberkulöser Erkrankung im grossen erreicht werden kann, zeigt die deutliche Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in England und Preussen. Wir brauchen auf diesem Wege nur fortzufahren, um zu weiteren Erfolgen in der Besiegung der „weissen Pest" zu gelangen. Auch die Leistungen der Heilstätten, Fürsorgestellen u. dgl. gehören hierher. Was die andere Seite der Tuberkulosebekämpfung betrifft, die Beseitigung des Tuberkelbazillus, so geht ein guter Teil der dahin gerichteten Bestrebungen mit der allgemeinen Gesundheitspflege zusammen, ist davon kaum zu trennen: Städtereinigung, Wohnungsfürsorge, Arbeiterschutz in gesundheitsschädlichen Berufen usw. führen notwendig auch zur Verminderung der Infektionsgelegenheit. Aber es bleibt über diese allgemeinen Massnahmen hinaus eine ernste Pflicht, den Tuberkelpilz überall zu vernichten, wo wir ihn zu fassen vermögen, sellbst wenn wir uns gestehen müssen, dass das vollständig niemals gelingen wird. Eine grosse Erschwerung der Aufgabe liegt darin, dass keine Einigkeit darüber besteht, welche Form des Bazillus die wichtigste ist. Wenn der Beweis erbracht wäre, dass der tuberkulös erkrankte Mensch die Hauptquelle der Infektion ist, so dürfte man selbst vor strengen gesetzlichen Massnahmen, verschärfter Anzeigepflicht u. dgl. nicht zurückscheuen. Aber dieser Beweis ist nicht geliefert. Vielfach wird auch ein ganz verkehrter Weg eingeschlagen, um die tuberkulöse Infektion einzuschränken: Was nützt es der Allgemeinheit, wenn den Sanatorien und Heilstätten kostspielige Einrichtungen zur Vernichtung des Tuberkelbazillus auferlegt werden, wenn in den Hotels und Pensionen der Sommerfrischen und Kurorte, wo doch eine unvergleichlich grössere Zahl von Bazillenhustern verweilt, kaum davon die Rede ist! Man hat gut kunstvolle Spucknäpfe empfehlen und aufstellen: Werden sie aber auch richtig gebraucht? Man kann da wunderliche Dinge erleben, wo man es am wenigstens erwarten sollte. Die bis ins Unsinnige geschürte Bazillen-

angst und Ansteckungsfurcht sind sehr schlechte Ratgeber! Sie führen zum geraden Gegenteil von dem was gewollt wird. Den Kranken wird der Aufenthalt in den Anstalten und gut eingerichteten Kurorten verleidet, weil sie sich vor gegenseitiger Ansteckung fürchten. Die Leute wollen sich nicht als eine Art Aussätziger stigmatisieren lassen, und suchen deshalb Orte auf, wo man sie nicht „belästigt"; sie verheimlichen ihre Krankheit und werden so erst eine Gefahr für die Umgebung. Wollen wir wirklich und ernsthaft auf eine Verminderung der Infektionsgelegenheiten hinarbeiten, so sind ganz andere Massnahmen nötig wie die bisherigen schwächlichen Anläufe, die die wahren Quellen auch nur der menschlichen Infektion gar nicht treffen.

Die Beseitigung des Erregers scheint der geradeste Weg zur Bekämpfung der Tuberkulose zu sein. Aber der gerade Weg führt nicht immer zum Ziel, weil er sich oft ungangbar erweist. Was bei gelegentlich eingeschleppten Seuchen wie Cholera oder Pest naturgemäss und durchführbar ist, gelingt z. B. gar nicht bei der Influenza, deren Verbreitungswege wir nicht beherrschen, und begegnet bei einer pandemischen Krankheit wie die Tuberkulose, wo wir die Natur des Erregers vermutlich nicht einmal vollständig kennen, ungeheueren Schwierigkeiten. Wären wir auf diesen Weg allein angewiesen, so würden wir uns der Tuberkulose schwerlich jemals erwehren können. Zum Glück liegt die Sache anders. In Deutschland sterben jährlich 80000 Menschen an Tuberkulose, und die Zahl der Bazillenhuster ist auf mindestens 500000 anzuschlagen. Bei einer so ungeheueren Infektionsquelle, die wir ganz sicher bisher nicht entscheidend beeinflussen konnten, müsste eine stetige Vermehrung der Tuberkulose in wachsender Proportion eintreten, wenn es auf die Infektion allein ankäme. In Wahrheit ist aber eine erhebliche Abnahme wenigstens der tuberkulösen Erkrankung festgestellt. Wir haben eben mit der organischen Widerstandsfähigkeit des Menschen zu rechnen, von der die weitere Entwickelung der tuberkulösen Infektion abhängt. Mit der Hebung der durchschnittlichen Gesundheitbreite gewinnen wir eine positive Seite der Tuberkulosebekämpfung, die durchführbar ist und greifbare Ergebnisse aufweist. Den Bestrebungen der allgemeinen Hygiene muss Entsprechendes in der Lebensführung des Einzelnen zur Seite treten. Das moderne Kulturleben zeigt manche hässliche, widerwärtige Erscheinung, aber es bietet doch auch erfreuliche Erscheinungen. Dahin gehört die zunehmende Erkenntnis, dass die persönliche Hygiene, die Ausbildung und Kräftigung des Körpers durch sportliche Übungen, durch Vermeiden von Alkohol- und Tabakmissbrauch, durch vernünftige Ernährung eine gute und nützliche

Sache ist, der die Jugend eifrig zugetan ist. Ein rüstiger, durch schädliche Gewohnheiten nicht geschwächter Organismus wird sicher der Entwickelung einer tuberkulösen Erkrankung besser widerstehen: Die tuberkulöse Infektion, die er allerdings nicht verhindern kann, wird leichter unschädlich verlaufen. Das wird noch mehr der Fall sein, wenn auch auf gesunde Abstammung durch vernünftige Eheschliessungen der Wert gelegt wird, den diese wichtige Angelegenheit verdient. Alte Völker haben das in ihre Gesetzgebung aufgenommen; im indischen Gesetzbuche des Manu sind manche sehr richtige Vorschriften darüber enthalten. Gesetze, die die Eheschliessung von der Gesundheit abhängig machen und unter gewissen Umständen verbieten, wären auch heutzutage ernsthafter Erwägung wert [7]).

Zur Bekämpfung der Tuberkulose gehört auch die Frage ihrer Heilung, deren Begriff bereits oben dargelegt wurde. Die Behandlung der Tuberkulose in geschlossenen Anstalten hat sich grosse Anerkennung errungen, begegnet aber auch manchen Missdeutungen. Wenn man festhält, dass Sanatorien und Heilstätten für Lungenkranke nichts anderes sein sollen und auch sein wollen, als Orte mit den nötigen Einrichtungen, wo alles, was wir nach dem heutigen Stande des Wissens zur Heilung vermögen, auch gründlich und gewissenhaft durchgeführt wird, so wird niemand ernstlich ihre Berechtigung bestreiten können. Gerade die Kontagionisten müssten sie am eifrigsten empfehlen. Das Wesen der Anstaltbehandlung darf man nicht mit den Worten „Liegekur und Überernährung" abtun wollen. Das sind Schlagworte, die nur Einzelheiten der Methode berühren, überdies keine schablonenhafte Anwendung einschliessen. Es werden aber selbstverständlich auch alle anderen therapeutischen Massnahmen, im besondern arzneiliche Kuren, namentlich die sogenannte spezifische Behandlung naturgemäss herangezogen, soweit sie irgendwie Nutzen versprechen, ohne Schaden zu bringen. Freilich wird der Anstaltsarzt die hygienisch-diätetische Methode, die auf Brehmer, Rohden, Dettweiler zurückgeht, als die unentbehrliche Grundlage seines ärztlichen Tuns betrachten.

Die Gegnerschaft richtet sich wesentlich gegen die Volksheilstätten. Man klagt, dass die Heilungen nicht so zahlreich und dauerhaft sind wie man erwartet hatte. In der ersten Begeisterung ist allerdings zu viel versprochen worden, weil man den Begriff der Heilung bei Tuberkulose nicht klar erfasst hatte. Anatomische Heilung ist auch in den leichten Fällen durch eine Anstaltskur von 2—3 Monaten nicht mit Sicherheit zu erreichen. Es bleibt meist eine latente Tuberkulose, und wenn gerade bei den Kranken der Volksheilstätten, die zum guten Teil in die alten ungünstigen Lebensverhältnisse zu-

rückkehren, die Rückfälle nicht ausbleiben, so wird kein Einsichtiger sich darüber wundern. Der Vorwurf trifft nicht die Heilstätten, sondern unser derzeitiges Unvermögen, die Tuberkulose rasch und gründlich zu heilen. Daran hat leider auch die spezifische Behandlung nichts geändert. Ein Vorwurf dagegen, der einige Berechtigung hat, ist der, dass die Volksheilstätten im Verhältnis zu ihren Leistungen zu teuer in Bau und Betrieb sind. Der gut gemeinte Wunsch, auch den Unbemittelten ein möglichst schönes Sanatorium zu bieten, hat hauptsächlich zu diesen kostspieligen Anlagen geführt. Aber auch der Einfluss übertriebener Kontagionvorstellungen ist nicht zu verkennen. Wenn die Heilstätten doch nur die ersten Anfänge tuberkulöser Erkrankung aufnehmen wollen oder dürfen — manche Jahresberichte zeigen, dass unter den Patienten oft kaum 20 % Bazillenhuster waren —, so muss die Überhygiene der Einrichtungen mindestens überflüssig erscheinen. Es wäre besser gewesen, für das gleiche Geld mehr oder grössere, aber billigere und einfachere Anstalten zu errichten. So übermässige Hygiene erfordern doch nur Anstalten für Schwerkranke, die die eigentliche Infektionsgefahr vorstellen, und R. Koch hatte von seinem Standpunkte durchaus recht, wenn er die Unterbringung dieser Kranken in Anstalten forderte. Man sieht das auch mehr und mehr ein und sucht nach Ergänzungen (Fürsorgestellen, Unterbringung in den allgemeinen Krankenhäusern oder besonderen Anstalten). Aber es bleibt noch fast alles zu tun übrig, wenn man bedenkt, dass höchstens 40—50 000 Tuberkulöse jährlich in Heilstätten, Sanatorien u. dgl. untergebracht sind bei einer mindestens 10 fachen, vielleicht 20 fachen Zahl Kranker. Die heftigen Angriffe namentlich Cornets schiessen aber weit übers Ziel hinaus, und sind mit Recht zurückgewiesen worden. Im ganzen dürfen wir Deutschen stolz sein auf unsere Heilstätten. Wir sollen froh sein, dass wir sie haben, und werden sie nicht missen wollen.

Die Heilstätten haben das klimatische Moment bei der Heilung der Tuberkulose mit Recht nur soweit betont, als bei der Wahl der Örtlichkeit wesentlich nur auf gesunde Bodenbeschaffenheit, Reinheit der Luft und genügenden Windschutz Wert gelegt wurde; alle liegen im Walde. Die Statistik hat unwiderleglich bewiesen, dass die Erfolge durchaus die gleichen sind, ob eine Anstalt etwas höher oder tiefer, etwas nördlicher oder südlicher liegt: er ist nur von der Art der Fälle und der Sorgfalt der Behandlung abhängig. Der Erreger der Tuberkulose gedeiht in jedem Klima und bei jeder Rasse. Es ist schwer begreiflich, wie man immer noch die Tuberkulose als eine klimatische, oder doch vom Klima wesentlich beeinflusste Krankheit auffassen kann. Eine Veröffentlichung des

Kaiserlichen Gesundheitsamtes über die Verbreitung der Lungentuberkulose und der entzündlichen Erkrankungen der Atmungsorgane in europäischen Ländern (Berlin 1899, Bernh. Paul), die gewiss auf Zuverlässigkeit Anspruch machen kann, enthält eine sehr lehrreiche Tabelle. Die Zahlen führen die traurigen Verheerungen der Tuberkulose in allen Kulturländern grell vor Augen. Sie zeigen aber, dass nicht etwa das sonnige Italien oder ein ausgesprochenes Hochgebirgland wie die Schweiz die geringste Tuberkulosesterblichkeit haben, sondern ein Land, dessen Klima wir als wenig erfreulich zu bezeichnen gewohnt sind, nämlich Grossbritannien. Von seinen drei Teilen steht das eigentliche England allen übrigen Ländern voran, während Schottland und namentlich Irland etwas weniger günstige Zahlen haben. Auf Grossbritannien folgen Norwegen und Belgien, dann Italien, dicht dahinter Holland, dann Dänemark und nun erst die Schweiz. Deutschland hat eine geringere Tuberkulosesterblichkeit als Frankreich; bei weitem die grösste Russland. Für Italien fällt auf, dass die Zahl für die Todesfälle an nichttuberkulösen entzündlichen Erkrankungen der Atmungsorgane die höchste von allen angeführten Ländern ist! Es mutet sonderbar an, dass man zur Pflege der Atmungsorgane in ein Land geht, wo diese trotz der warmen Sonne und dem blauen Himmel mehr bedroht sind als irgendwo. Die Tuberkulose ist eine chronische Infektionskrankheit, die ihre Wurzeln weit hinein in die Abstammung und in die Umwelt der von ihr Befallenen verzweigt, aber nach dem Klima fragt sie nicht. Man kann zugeben, dass besondere Klimate, z. B. das Hochgebirge für gewisse Formen und Phasen der vielgestaltigen Krankheit Vorteile bieten können. Jedes besondere Klima kann aber ebenso leicht für andere Formen und Phasen Schaden bringen, so dass es gewiss ein Fehler ist, wenn die Kranken unterschiedslos wie nach einem Mekka dorthin pilgern. Trotz schöner Theorien und kühner Spekulationen von der immunen Zone und von angeblichen Blutveränderungen im Hochgebirge zeigt die Tuberkulose dort den ganz gleichen Verlauf wie überall, Besserung und Heilung erfordern dort ebensoviel Zeit und Geduld wie überall, und sind auch nicht sicherer oder dauerhafter als überall. Ebenso stehen im Süden den Annehmlichkeiten des reichlichen Sonnenscheins und der schönen Landschaft viele Misslichkeiten gegenüber: übermässiger Staub, mangelhafte Einrichtungen, Verleitung zu Unvorsichtigkeiten. Der Sinn einer klimatischen Kur für den Lungenkranken kann wohlverstanden nur dahin gehen, ihn durch Gewöhnung und Übung gegen die Einflüsse gerade derjenigen Wettereinflüsse allmählich unempfindlich zu machen, unter denen er auch später leben muss, ihm Abhärtung und Widerstandsfähigkeit gerade

in dieser Hinsicht zu gewinnen. Das werden diese Kranken im allgemeinen im eigenen Lande sicher weit besser erreichen als in der Fremde.

Was nun die arzneilichen Mittel zur Heilung der Tuberkulose anlangt, so muss leider festgestellt werden, dass sie bisher samt und sonders versagt haben, dass wir jedenfalls nichts besitzen, was etwa dem Quecksilber bei der Syphilis oder dem Chinin bei der Malaria an die Seite zu setzen wäre. Es mag sein, dass einige der empfohlenen Drogen, z. B. dem Kreosot und seinen vielen Abkömmlingen oder dem Arsenik gewisse nützliche Wirkungen zukommen: eine Wirkung auf den tuberkulösen Prozess selbst ist nicht vorhanden; sie sind höchstens „Hilfsmittel zur Heilung". Wer die lange Reihe der angeblichen Tuberkuloseheilmittel verfolgt, die sämtlich als Irrtum und Täuschung sich erwiesen, wird leicht an der Möglichkeit verzweifeln, eine so komplizierte Erkrankung wie die Tuberkulose jemals durch ein einzelnes Mittel entscheidend zu beeinflussen. Es mag wohl in Wahrheit sich so verhalten, dass wir diese und manche andere Krankheit niemals anders als durch genaue Erkenntnis ihres Wesens und ihrer Wurzeln und durch entsprechende allgemeine Massnahmen allmählich beseitigen werden. Freilich soll man nicht zu früh verzagen. Grosse Erwartungen haben sich in den letzten Jahren wieder an das Tuberkulin oder besser die vielen Tuberkuline geknüpft. Zu einem Abschluss über die Wirkungen dieser merkwürdigen, wissenschaftlich jedenfalls hochinteressanten Giftstoffe sind wir aber noch nicht gelangt. Die Erfindung immer neuer Tuberkuline und immer neuer Methoden ihrer Anwendung zeigt klar, dass wir uns noch im Stadium der Versuche befinden, das vorläufig fast einem Chaos gleicht. Man muss sich durch die lauten Rufe einiger Enthusiasten nicht blenden lassen: Gerade bei der Tuberkulose hat man den Bären schon oft erlegt geglaubt, der hernach noch ganz munter umherlief. Die Tuberkulinverehrer begehen vor allem den Fehler, dass sie ihre Erfolge ihm allein zuschreiben, während doch gleichzeitig hygienisch-diätetisch-klimatische Massnahmen in Anwendung kommen, die auch für sich ganz ähnliche Resultate erwiesenermassen ergeben. Das führt namentlich bei den leichten Fällen beginnender Tuberkulose zu grossen Täuschungen. Dass durch eine Tuberkulinkur in vorgeschritteneren Fällen auch nur ein Stillstand mit einiger Sicherheit bewirkt werde, wird der begeistertste Anhänger nicht ernsthaft behaupten können. Es mag gelegentlich so scheinen, aber die Verwechselung des post hoc mit dem propter hoc ist gerade bei der Tuberkulose mit ihrem schwer berechenbaren, wechselnden Verlauf eine böse Klippe. Als erwiesenes Heilmittel kann das Tuber-

kulin in irgend welcher bisher angegebenen Form oder Anwendung nicht bezeichnet werden. Vor seiner Einführung in die allgemeine Praxis muss wegen der erforderlichen genauen Beobachtung und der schwierigen Dosierung einstweilen unbedingt gewarnt werden. Schon im Interesse ruhiger und sachgemässer Weiterprüfung sollte die Anwendung im allgemeinen auf Krankenhäuser und Anstalten beschränkt werden.

Mit Recht wendet sich die wissenschaftliche Forschung diesen eigenartigen Substanzen zu, und hat manches interessante Ergebnis zu verzeichnen, das uns wenigstens einen Blick in die Vorgänge beim Kampfe der Bazillen mit dem Organismus gestattet. Die jüngsten Resultate sind die neuen Tuberkulinproben (v. Pirquet, Wolff-Eisner, Calmette) und die Lehren von den Opsoninen (Wright, Douglas, Reid u. a.). Man hat den praktischen Wert der Tuberkulinproben meist auf dem Gebiete der Diagnostik der klinischen Tuberkulose gesucht. Da ist er aber offenbar nur spärlich und unter manchen Voraussetzungen zu finden: Die Reaktion ist eben zu fein und tritt auch ein, wenn es sich nur um latente Herde handelt, die keinerlei klinische Erscheinung machen, und vielleicht nie machen werden. Keine Tuberkulinprobe ist imstande, in zweifelhaften Fällen, wenn die Beobachtung einer lokalen Reaktion unmöglich ist, das Vorhandensein einer klinischen Tuberkulose mit Sicherheit zu erweisen, oder uns auf den Übergang zu tukerkulöser Erkrankung aufmerksam zu machen. Es ist aber doch ein grosser Gewinn, dass wir neben der alten subkutanen, jedenfalls nicht unbedenklichen Tuberkulinprobe, die viel einfachere, ganz gefahrlose kutane und die konjunktivale Probe besitzen. Wenn sich weiter bestätigt, dass die v. Pirquetsche Probe mindestens ebenso empfindlich ist wie die subkutane (R. Koch), so würde sie ausserordentlich geeignet sein, die Verbreitung der tuberkulösen Infektion bei Gesunden und Nichttuberkulösen festzustellen, und die Ergebnisse der pathologischen Anatomie zu ergänzen. Dadurch würden wir dann zu richtigeren Vorstellungen über die Entstehung der Tuberkulose in ihrer klinischen Erscheinung gelangen. Der Wolff-Eisnerschen Reaktion aber scheint in der Tat, worauf ihr Entdecker den Hauptnachdruck legt, eine prognostische Bedeutung beizukommen, insofern ihr positiver Ausfall bei tuberkulöser Erkrankung einen Schluss auf die Widerstandsfähigkeit des Organismus erlaubt, der dann noch imstande ist, gegen die Erreger der Krankheit zu kämpfen, also vielleicht auch zu siegen.

Die konjunktivale Tuberkulinprobe berührt sich hier mit der Lehre von den Opsoninen, d. h. der eigentümlichen Stoffe im Blut,

die den Tuberkelbazillus (oder andere Bazillen) zur Vernichtung (Verspeisung) durch die Lymphozyten vorbereiten. Die alte Lehre Metschnikoffs von der Phagozytose gelangt dadurch auch in Deutschland zu neuen Ehren. Die Bestimmung des opsonischen Index ist freilich vorläufig eine sehr schwierige und umständliche Angelegenheit. Auch warnen vorsichtige Autoren (vgl. K. Turban u. G. Baer in Bd. 10 der Beiträge zur Klinik der Tuberkulose) vor Überschätzung und zu weit gehenden prognostischen Folgerungen. Vor einigen Jahren hatte man an das Phänomen der Agglutination ähnliche Erwartungen geknüpft, die sich als voreilig erwiesen und verlassen wurden. Aber wir sehen doch die Methoden der Abwehr des Organismus vor uns, und es ist gewiss denkbar, dass wir sie, in dem Masse wie wir sie näher kennen lernen, vielleicht auch einmal unmittelbar gestalten werden. Vielleicht aber wird es dabei bleiben, dass wir das stets nur mittelbar vermögen, wie wir es im grossen durch die Bestrebungen der allgemeinen Gesundheits- und Wohlfahrtspflege tun, im Einzelnen durch die hygienisch-diätetisch-klimatische Methode, der in diesem Sinne die Auffassung als eine spezifische Methode wohl beizumessen ist, und die den Vorzug hat, auch erwiesene praktische Ergebnisse aufweisen zu können.

Der Inhalt dieser Darlegungen mag in folgenden Leitsätzen zusammengefasst sein:

1. Die direkte Übertragung tuberkulöser Erkrankung durch Verkehr mit Tuberkulösen ist nachweislich gerade da eine Ausnahme, wo man sie am ehesten erwarten müsste: beim Pflegepersonal in Krankenhäusern und Anstalten, bei den Lungen- und Halsärzten, bei der Bevölkerung von Kurorten, die seit Jahrzehnten von Tuberkulösen aufgesucht werden, in der Ehe. Die landläufige Ansteckungsfurcht, die Phthiseophobie ist also durchaus unbegründet, und bringt so, wie sie heutzutage gepflegt wird, nur Verwirrung und Schaden.

2. Auf der andern Seite lassen die Sektionsergebnisse der pathologischen Anatomie auf eine fast allgemeine tuberkulöse Durchseuchung der Kulturmenschheit schliessen: weit über 90% nach Nägeli u. a. Wenn man die an Tuberkulose Gestorbenen abrechnet, kommt man

immer noch auf etwa 60%. Ähnliche Zahlen bei Gesunden bezw. nicht an klinisch nachweislicher Tuberkulose Leidenden ergeben die Tuberkulinproben (subkutan und kutan).

3. Um den hier liegenden Widerspruch zu überbrücken, erscheint es für die klinische Betrachtung notwendig, die Begriffe tuberkulöse Infektion (erste Wirkung der Invasion des Tuberkelbazillus) und tuberkulöse Erkrankung (klinisch hervortretende Tuberkulose) auseinander zu halten, mag auch der anatomische Vorgang wesentlich der gleiche sein. Gegen die Invasion des Tuberkelbazillus ist niemand geschützt, aber sie führt zunächst nur zur Bildung kleiner latenter Herde, die meist geraume Zeit ertragen werden, und zu tuberkulöser Erkrankung wohl führen können, aber nicht führen müssen. Zu dieser kommt es gewöhnlich erst unter der Einwirkung auslösender Momente, die sie im ganzen mit dem decken, was man früher als Ursache der Tuberkulose ansah: die Verhältnisse der Abstammung und mancherlei allgemeiner und besonderer Schädigungen. In Wahrheit sind sie nur der Anlass zu tuberkulöser Erkrankung, deren letzte Ursache der Tuberkelbazillus ist.

4. Diese Auffassung erweist sich als fruchtbar zu einer befriedigenderen Erklärung mancher Gebiete der Tuberkulose, wo der reine Infektions- oder Kontagionsstandpunkt offenbar nicht ausreicht: Die Entstehung der gewöhnlichen Formen der Tuberkulose, die Lehre von der tuberkulösen Disposition, der Begriff der Heilung der Tuberkulose, die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in einigen Ländern, die nicht auf eine Abnahme der tuberkulösen Infektion, sondern der tuberkulösen Erkrankung zurückgeht infolge der Wegräumung oder Abschwächung mancher auslösender Momente durch die allgemeine Wohlfahrtspflege, die Wege zur Be-

kämpfung der Tuberkulose, die durch die einseitige Betonung der Ansteckungsfähigkeit durchaus nicht gefördert werden.

Anmerkungen.

[1]) Die einzige mir bekannt gewordene abweichende Angabe verdanke ich einer brieflichen Mitteilung von Geheimrat v. Leube-Würzburg, der danach mit den Wärterinnen seiner Klinik allerdings traurige Erfahrungen gemacht hat: Von den 35 Wärterinnen, die in den letzten 20 Jahren auf der medizinischen Abteilung angestellt waren, erkrankten 8 an Tuberkulose; 7 davon sind gestorben. Alle diese hatten speziell in den mit Tuberkulösen belegten Sälen längere Zeit Dienst getan; sie waren vor der Anstellung genau untersucht und gesund befunden worden. Ob es sich aber hier nicht verhält wie mit den Angaben einzelner Autoren über die tuberkulöse Ansteckung in der Ehe, d. h. um eine Ausnahme, die sich durch zufälliges Zusammenwirken besonders ungünstiger Umstände erklärt! Man sollte sich bei der Anstellung des Pflegepersonals nicht mit der gewöhnlichen Untersuchung begnügen, sondern etwa die kutane Tuberkulinprobe heranziehen, um sich zu vergewissern, ob nicht eine latente Tuberkulose vielleicht längst vorhanden ist. Die Angelegenheit ist so wichtig, dass alles geschehen muss, um ungenaue Schlussfolgerungen zu vermeiden, die so leicht verallgemeinert werden.

[2]) Wahrscheinlich ist die kutane Tuberkulinprobe nach v. Pirquet berufen hier eine wichtige und willkommene Ergänzung zu bieten. Vor der gewöhnlichen subkutanen Probe hat sie den Vorzug völliger Gefahrlosigkeit, während sie mindestens ebenso empfindlich ist: Nach Wolff-Eisner fällt sie bei 50—60% der Gesunden positiv aus.

[3]) Nach Zeitungsnachrichten hat sich der eben tagende Internationale Tuberkulose-Kongress zu Washington im Gegensatz zu R. Koch für die Übertragbarkeit der Tuberkulose auch von perlsüchtigen Tieren her, also namentlich durch die Milch erklärt.

[4]) Zu ganz ähnlichen Schlüssen gelangt auch S. Arloing in einer längeren Abhandlung in der Revue de la Tuberculose (1908, Février): Je länger er beobachtet, um so mehr ist er überzeugt, dass es nur einen Tuberkelpilz gibt, und dass die besonderen Arten und Typen der Autoren nichts weiter sind als Rassen oder zeitweilige Abarten, deren anscheinende Konstanz nicht länger dauert als die Bedingungen der Nährböden, die ihre Entstehung bewirkten.

[5]) Auch Asher-Königsberg wendet sich in seiner Arbeit über die Entwickelungstendenzen in der Hygiene Preussens (Zeitschrift für soziale Medizin, 3. Band) entschieden gegen die Auffassung als ob die Abnahme der Tuberkulose-Sterblichkeit auf die Bekämpfung der Infektionsgelegenheit zu beziehen sei. Er zeigt, dass diese Abnahme in den 90er Jahren, wo offenbar diese Bekämpfung noch wenig energisch betrieben wurde, viel grösser war als bei der späteren Generation, die allenfalls unter der Einwirkung der Kochschen Entdeckung gestanden haben kann. Er zeigt sogar ferner, dass die Abnahme vor der Koch-

schen Entdeckung des Tuberkelpilzes grösser war als nach derselben, und dass seit der Zeit, wo in Preussen die Bekämpfung der Tuberkulose am energischsten aufgenommen wurde, die Tuberkulose-Sterblichkeit fast gar nicht mehr abnimmt. Daraus ist nicht zu folgern, dass die jetzige Bekämpfung der Tuberkulose an sich unrichtig ist, wohl aber, dass in unserer Auffassung der Tuberkulose noch recht erhebliche Lücken sind: namentlich müssen wir uns klar machen, dass zwischen der Aufnahme des Krankheitserregers und dem Tode an Tuberkulose ein ganzes Menschenalter liegen kann, dass wir sie also mit den gewöhnlichen Infektionskrankheiten nicht vergleichen dürfen. Die Sterblichkeit durch Tuberkulose richtet sich nicht nach der Gelegenheit zur Ansteckung, sondern nach dem Gesetze der natürlichen Widerstandskraft.

[6]) Mündlicher Mitteilung des Missionärs P. Hoegen zu Jaunde (Kamerun) verdanke ich die Angabe, dass auch in diesem tropischen, von der Kultur noch wenig berührten Lande die Tuberkulose keine Seltenheit ist, freilich weniger als Familienkrankheit wie bei uns. Wohl aber tritt sie als subakutes oder chronisches Siechtum auf nach starken Erkältungseinflüssen, denen sich die wenig bekleideten Schwarzen auf der Jagd oder sonst bei ihren Arbeiten durch die der Gegend eigentümlichen nasskalten, dichten nächtlichen Nebel aussetzen.

[7]) Das Gesetzbuch des Manu, das mindestens 3000 Jahre vor unserer Zeit entstand, verbot streng die Heirat in bestimmte Familien, „mögen sie auch noch so vornehm und reich sein.“ Unter diesen Familien sind ausdrücklich die aufgeführt, in denen Schwindsucht und ähnliche Krankheiten vorkamen. Die Bestimmungen dieses uralten Gesetzbuches sind in vieler Hinsicht gerade vom ärztlichen Standpunkte bemerkenswert und nachahmenswert. Vergl. Politisch-anthropologische Revue 1904.

(Aus der neuen Heilanstalt für Lungenkranke zu Schömberg
O.-A. Neuenbürg.)

Über das Vorkommen von Perlsuchtbazillen im Sputum der Phthisiker und ihre Bedeutung für die Therapie der chronischen Lungentuberkulose.

Vortrag gehalten auf der Naturforscherversammlung in Köln,
Abt. für innere Medizin, 20.—25. September 1908.

Von

Dr. med. G. Schröder, dirig. Arzt.

Die Frage der Identität oder Nichtidentität der Erreger der Tuberkulose des Rindes und des Menschen ist noch nicht endgültig nach der einen oder anderen Richtung entschieden. — Es haben sich drei Gruppen unter den Forschern gebildet, die sich mit dieser Frage eingehend beschäftigten.

Die erste hält an der strengen Scheidung zweier Typen fest im Sinne Kochs: des Typus bovinus und humanus. Ihre wichtigste Stütze bilden die bekannten umfassenden Untersuchungen im kaiserlichen Gesundheitsamt (1). Sie sucht eine weitere Bestätigung ihrer Ansicht nach der Darlegung Kossel (2) in den Resultaten der englischen Kommission, welche zahlreiche ähnliche Untersuchungen anstellte, während die Kommission selbst mehr zur Auffassung der zweiten Gruppe neigt.

Diese bezweifelt die Nichtidentität. Sie glaubt vielmehr, dass es sich nur um Varietäten derselben Art handelt, die durch Anpassung an verschiedene Organismen entstanden und sich in Virulenz-kulturellen und morphologischen Unterschieden äussern. Es ist nach Ansicht dieser Autoren möglich, dass der sogenannte Typus bovinus durch langdauerndes Verweilen im Menschen in den Typus humanus umgewandelt wird. (v. Behring (3), Dammann (4), de Jong (5), Arloing (6) u. a.).

An die Möglichkeit einer derartigen Umwandlung glaubt auch L. Rabinowitsch (7). Die sonst mit Beitzke (8) u. a. wohl das Vorhandensein einer konstanten, rinderpathogenen und menschenpathogenen Art des Tuberkelpilzes zugibt, dagegen das Vorkommen sogenannter Übergangsformen festgestellt hat. Damit ist die Ansicht der dritten Gruppe gekennzeichnet.

Diese Übergangsformen hält übrigens v. Baumgarten nur für rinderpathogene Menschenstämme, die mit dem echten Perlsuchtvirus nicht identisch sind.

Es würde uns zu weit führen, die ganze Literatur über diese Streitfrage kritisch zu sichten. Es ist das in den Tuberkulose-Arbeiten des kaiserlichen Gesundheitsamtes, in den Berichten der englischen Tuberkulosekommission, in den Mitteilungen von Dammann und Müssemayer, Rabinowitsch, Eber (9), Tatewossianz (10) u. a. zur Genüge geschehen.

Für die Praxis bleibt die Frage die wichtigste, ob und in welchem Umfange die Perlsucht des Rindes für den Menschen eine Infektionsquelle bedeutet. Darüber sind nun die meisten Forscher auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen einig, dass es eine Infektion des Menschen mit Perlsuchtvirus gibt. Es ist aber weiter aus den vorliegenden Untersuchungen zu entnehmen, dass diese Gefahr nicht im entferntesten die Bedeutung haben kann, wie diejenige, welche dem Menschen vom tuberkulösen Menschen droht. Perlsuchtinfektionen sind in erster Linie nur im Kindesalter nachgewiesen und zwar der Abdominalorgane und der Halsdrüsen, ferner in einzelnen Fällen von chirurgischer Tuberkulose (Oehlecker (11)). Bekannt sind weiter die lokalen Hautinfektionen der Tierärzte und Metzger mit perlsüchtigem Material, die zu einer Erkrankung der zugehörigen regionären Drüsen führen können.

Eine Infektion der Lunge des Erwachsenen mit perlsüchtigem Virus ist bisher nur sehr selten nachgewiesen. Die wenigen Fälle, bei denen aus Sputum Bazillen des Typus bovinus gezüchtet werden konnten (de Jong, Stuurmann (12) Eber, Mohler und Washburn (13) halten zum Teil der Kritik nicht ganz stand. Wir haben selbst vor einigen Jahren einen Fall beobachtet. Tatewossianz hat ihn in seiner Dissertation beschrieben. Es handelte sich um eine Patientin, welche hereditär belastet war und als Kind rohe Milch getrunken hatte, um einen Fall von progredienter, kavernöser Phthise. Das Sputum dieser Patientin, in kleinsten, gewaschenen Partikelchen intraokular einem Kaninchen einverleibt, zeigte sich mässig stark virulent.

Das Tier starb nach drei Monaten. Wir fanden Phthisis bulbi. Tuberkulose der Ohr- und Halslymphdrüsen, Lungen, einer Niere, des Diaphragmas. Die Durchführung zweier Passageversuche (subkutane Impfung) ergab keine wesentliche Virulenzsteigerung, sondern gleiche Befunde. Bei der ersten und zweiten Passage lebten die Tiere vier und fünf Monate.

Auf die Bedeutung des Kaninchenversuches für unsere Frage werden wir noch zurückkommen. Jedenfalls zeigte dieser Stamm bovine Eigenschaften, wenn die Tiere auch relativ lange lebten und an Gewicht nicht sehr abgenommen hatten. Sein Wachstum auf Glyzerin-Agar war langsam in weisslichen, feinsten Tröpfchen. An die Möglichkeit einer Perlsuchtinfektion der Lunge des Erwachsenen ist also zu denken. Neuerdings haben auch Beitzke (l. c.), und Hölzinger (14) Fälle von chronischer Lungentuberkulose beschrieben, bei denen den Perlsuchtbazillen identische Erreger gefunden wurden.

Mitteilungen C. Spenglers (15) über differenzierende Färbemethoden, die bovine und humane Tuberkuloseerreger genau erkennen lassen sollten, mussten daher vor allem den Praktiker interessieren, zumal Spengler auf Grund seiner diesbezüglichen Sputumanalysen eine anscheinend ätiologisch begründete Modifikation der Tuberkulinbehandlung aufbaut.

Dem Praktiker ist es nicht möglich, durch Tierversuche und die schwierigen Reinzüchtungen der Erreger festzustellen, ob eine bovine oder humane Infektion vorliegt. Spenglers Färbemethoden basieren darauf, dass die Perlsuchtbazillen eine nachweisbare dicke Wachshülle besitzen, die äusserst säureempfindlich sein soll; sie sind kurz folgende: 1. Herstellung des Trockenpräparates aus Sputum unter schonender Erwärmung; Färbung nach Ziehl, kalt 1—5 Min.; Abspülen des überschüssigen Fuchsins mit 60 % Alkohol, bis kein Farbstoff mehr zu entfernen ist; Zusatz eines Tropfens von Löfflers Methylenblau, Entzünden des Alkohols und schnelle Ausbreitung des Methylenblautropfens über das ganze Präparat (2—3 Sekunden); Abspülen mit Wasser und Trocknen. Die sogenannten Perlsuchtbazillen erscheinen arteriell rot und grösser und dicker, als die venös oder violett aussehenden menschlichen Tuberkelbazillen. 2. Alkalisieren des Sputumpartikels mit 1 % Kali- oder Natronlauge; Herstellen des Trockenpräparates wie bei 1.; Übergiessen mit Methylenblau; Abspülen mit Wasser; Methylenblaunachfärben unter langsamem Zusatze von 1—2 Tropfen 15 % Salpetersäure (einige Sekunden); Abspülen mit Wasser; Trocknen (sogenannte Hüllenmethode).

Die Perlsuchtbazillen erscheinen dann riesenhaft gross. Sie enthalten oft sogenannte Splitter, Körnchen, angeordnet wie die Sporen im Innern der Milzbrandbazillen, während bei den menschlichen Tuberkelbazillen diese Splitter isoliert vorkommen oder aneinander gereiht in Form eines Kettenstäbchens. Neuerdings hält Spengler diese Splitter für identisch mit den Muchschen Granulis (Fuchs-Wolfring (16)). Spengler fand nun in fast 70% seiner Phthisiker im Sputum ein symbiotisches Zusammenwirken von Tuberkel- und Perlsuchtbazillen; 19,6% hatten ausschliesslich menschliche Tuberkelbazillen, 5,3% nur Perlsuchtbazillen.

Gruppe 1 zeigte chronischen, gutartigen Verlauf, 2 bösartigen, fortschreitenden, 3 wieder gutartigeren. Diese Zahlen berühren eigenartig, weil derselbe Autor (17) in einer Arbeit über Splittersputum Tuberkulöser schreibt: „Es kommen auch beim erwachsenen Menschen Perlsuchtinfektionen vor. Es handelt sich um einen ganz geringen Prozentsatz der tuberkulösen und phthisischen Erkrankungen beim Menschen. . . Typische Perlsuchtbazillen habe ich unter 100 Fällen einmal nachweisen können und dieses eine Mal gemischt mit menschlichen Tuberkelbazillen. C. Spengler hält bekanntlich die Artverschiedenheit des Typus bovinus und humanus für bewiesen, ersteren überhaupt für unschädlich für den Menschen. Wie es daher zu einer Perlsuchtinfektion des Menschen kommen kann, ist ihm selbst unklar. Jedenfalls wirken die Stämme antagonistisch; daher der gutartige Verlauf derjenigen Fälle, bei denen beide Typen symbiotisch vorkommen; daher auch der Nutzen einer antagonistischen spezifischen Toxintherapie: Menschentuberkulin bei Überwiegen der Perlsuchtinfektion, Perlsuchttuberkulin im umgekehrten Falle. Zur Bestimmung des Heilmittels kann man sich auch nach der Empfindlichkeit des betreffenden Individuums auf das eine oder andere Präparat richten.

Ist die neue Spenglersche Lehre genügend begründet? Reichen tinktorielle und morphologische Unterschiede aus, um unsere beiden Typen scharf zu trennen? Ausser Spengler hat das noch niemand zu behaupten gewagt. Neben Schülern C. Spenglers hat auch Suess (18) sich mit dieser Frage beschäftigt. Er hält die Unterscheidung Spenglers für unsicher. Nach unseren einleitenden Bemerkungen über die ätiologische Stelle des Perlsuchterregers bei der Lungentuberkulose des Erwachsenen erscheinen die Spenglerschen Schlusssätze mehr als gewagt. Ein strikter Beweis war nur durch Tier- und Kulturversuche zu erbringen. Die Kultur erschien uns deshalb unsicher, weil nach Spengler Menschen- und Rindertuberkelbazillen meistens in Symbiose beim Lungentuberkulösen vorkommen. Es war

daher wahrscheinlich, dass der schnell wachsende Typus humanus, selbst wenn er weniger stark vertreten war, den schlecht und langsam wachsenden bovinus überwuchern würde.

Es blieb also der Tierversuch. Am praktischsten erwies sich uns das Kaninchen. Übereinstimmend geben alle Autoren zu, dass das Kaninchen selbst nach einer Infektion mit einem minimalen Quantum Perlsuchtvirus an einer generalisierten Tuberkulose zugrunde geht, während es einer Infektion mit dem Typus humanus eine recht grosse Resistenz entgegensetzt. Quantitative Bestimmungen über die wirksame Minimaldosis der beiden Arten von Joh. Alexander (19) für das Kaninchen ergaben bei Inhalation die Werte von 25—50000 Bazillen des Typus humanus, von 100 Bazillen des Typus bovinus. Inhalation und intravenöse Infektion verhielten sich hinsichtlich der wirksamen Maximaldosis ungefähr gleich. Für die subkutane Infektion werden diese Grenzzahlen höher liegen. Der Kaninchenversuch ist nach dem Urteil des kaiserlichen Gesundheitsamtes, v. Baumgartens u. a. ebenso beweisend für den eventuellen Perlsuchtcharakter eines Tuberkulosevirus, wie der Rinderversuch. Nur muss man mit minimalen Mengen des infektiösen Ausgangsmaterials oder der Kultur arbeiten und möglichst nur subkutan unter Vermeiden einer Venenverletzung infizieren.

Unter Einhalten dieser Forderungen gingen wir an die Nachprüfung der Behauptungen Spenglers, die in erster Linie von Herrn cand. med. Mietzsch in meiner Anstalt ausgeführt wurden, welcher eingehender in seiner Dissertation über die Versuche berichten wird. Versuchsanordnung und Resultate waren folgende: Es sollten nur solche Sputen untersucht werden, in denen Perlsuchtbazillen nach Spenglers beiden Färbemethoden nachweisbar waren. Die Sputen wurden in meinen Waschröhren sorgfältigst gewaschen; nach acht Waschungen die Reste mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und mit einem Glasstabe durch Schlagen emulgiert. Von dieser Emulsion, die zunächst nochmals auf den Bazillengehalt untersucht wurde, injizierten wir $^1/_2$ ccm subkutan in der linken Axilla. Es ist wohl als sicher anzunehmen, dass das zur Infektion benutzte Quantum Sputum weniger Bazillen enthielt, als die zur Infektion sonst übliche Minimaldosis Kultur von 0,01 g. Eitererreger, die die gewaschenen Sputen noch enthalten konnten, hatten wir nicht zu fürchten, weil nach unseren früheren Untersuchungen (20) ihre Virulenz für das Kaninchen gleich Null ist. Es traten nur bei zwei Tieren Impfabszesse ein, die nicht zur Pyämie führten. Die eingeimpften Tuberkelbazillen, welche im Eiter gefun-

den wurden, sind eher als die Ursache der Abszesse anzusehen, als die für die Tiere avirulenten Kokken der Sputen.

Alle untersuchten Sputen enthielten nach Ziehl färbbare Tuberkelbazillen; deshalb hatten wir nicht nötig, die Pikrinmethode Spenglers anzuwenden (cf. Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 9). Von 100 Fällen fanden wir nur 11 mal Perlsuchtbazillen nach Spenglers Methoden. Unter diesen 11 Fällen zeigte sich in 10 Fällen das Sputum nahezu avirulent für das Kaninchen. Die Tiere nahmen zu; sie wurden nach 4—5 Monaten getötet. Die inneren Organe waren sehr häufig frei von Tuberkulose oder in den Lungen zeigten sich spärliche Herde. Die Drüsen waren frei. Nur in einem Falle war das Bild anders. Es handelte sich um den Auswurf einer Kranken im dritten Stadium der chronischen Lungentuberkulose (kavernös-infiltrierende Form), die ca. 10 Jahre krank war und neben ihrer Lungenerkrankung eine leichte tuberkulöse Larynxtuberkulose hatte. Eine Perlsuchtinfektion liess sich anamnestisch nicht ermitteln.

Das geimpfte Kaninchen erkrankte an ausgedehnter Tuberkulose der Lungen, Nieren, des Perikards; in der Milz vereinzelte Knötchen; Axillardrüse der Impfseite vereitert und verkäst (im Eiter Tuberkelbazillen). Trachealdrüsen verkäst. Lebensdauer des Tieres fünf Monate.

Für Meerschweinchen erwies sich dieser Stamm auch recht virulent: zwei Tiere starben nach 4—5 Wochen an allgemeiner Miliartuberkulose.

Bei Weiterverimpfung auf ein zweites und drittes Kaninchen (verkästes Lungenpartikelchen von Tier 1 wurde subkutan in eine Hauttasche eines zweiten Tieres, vom Tier 2 in eine solche eines dritten Kaninchens eingenäht) traten gleich schwere Veränderungen ein: Generalisierte Tuberkulose der inneren Organe, Tuberkulose der regionären Drüsen.

Wir sind damit beschäftigt, diesen Stamm zu isolieren und die Kultur weiter auf Kaninchen und Rinderpathogenität unter Einhalten einer exakteren Dosierung, als es mit Sputum möglich war, zu prüfen. Wir werden später darüber berichten.

Die Pathogenität dieses Virus für das Kaninchen zwingt uns, ihn zu den bovinen zu zählen, zum mindesten zu den Übergangsformen von L. Rabinowitsch.

Im allgemeinen entsprechen also unsere Befunde den Resultaten der experimentellen Forschung, die wir im Beginn unseres Vortrages mitteilten: Äusserst seltener Fund von den Perlsuchterregern identischen Bazillen bei der chronischen Lungentuberkulose des Menschen.

Wir haben weiter die Resultate von Tatewossianz bestätigt, der in meiner Anstalt unter 18 Sputumstämmen nur einen für das Kaninchen mässig virulenten fand, über den ich oben berichtete.

Die differenzierenden Färbemethoden C. Spenglers sind also nicht imstande, humane uud bovine Tuberkuloseerreger erkennen zu lassen.

Ein Einwand ist möglich, dass der bovine Erreger sich im menschlichen Organismus in einen Tuberkelpilz mit den Eigenschaften des humanen Typs umwandle.

Einige Autoren glauben an die Möglichkeit eines solchen Vorganges (v. Behring (21), Dammann und Rabinowitsch (22) Dammann und Müssemaier (l. c.)). Die Vertreter der strengen Kochschen Richtung leugnen es. Sie sagen, dass die Art stets konstant bleibe.

Wie Sorgo und Suess (23) nachgewiesen haben, dass menschliche Tuberkelbazillen gelegentlich bei Kaltblütern pathogen wirken können, ohne dass ihre kulturellen Eigenschaften sich zu ändern brauchen, so lässt sich vielleicht auch eine gelegentliche Pathogenität eines humanen Stammes für das Kaninchen und Rind annehmen. Wir kämen dann auf von Baumgartens Standpunkt, der von rinder- und kaninchenpathogenen Menschenstämmen spricht, die aber durchaus noch keine echten Perlsuchterreger zu sein brauchen.

Da der Typus bovinus und humanus feststehende und charakteristische Unterschiede zeigen, ist es sicher berechtigt, die Möglichkeit einer Umwandlung des einen in den anderen in der relativ kurzen Zeitspanne zwischen Infektion, Beginn der Erkrankung und experimenteller Untersuchung für unwahrscheinlich zu halten.

Nach dem Vorgange Kandas (24), der bei tuberkulösen Rindern eine deutlichere Reaktion nach Injektion von Perlsuchttuberkulin als nach Menschentuberkulin erhielt, deutet C. Spengler, wie schon früher (l. c.), den Wert der toxikologischen Diagnose zur Feststellung einer bovinen Infektion an, welche später von Detre (25) eingehender zu diesem Zwecke studiert wurde. Detre und seine Schüler glauben aus der Stärke der Reaktion nach einer Hautimpfung mit humanem oder bovinem Kulturfiltrat auf die Art des infizierenden Virus schliessen zu dürfen und zwar reagiert der Organismus am stärksten auf das Gift desjenigen Bazillus, der infiziert hat.

Wir haben zur Nachprüfung 79 Kranke nach Pirquet gleichzeitig mit gleicher Dosis 25 % bovinen und humanen Tuberkulins geimpft (die gewöhnlichen Tuberkuline sind stärker wirkend als die Kulturfiltrate (Roemer [26])) und nur einmal in einem Falle von latenter

Spitzenerkrankung eine stärkere Papelentwickelung auf die bovine Impfung gesehen. Alle Patienten reagierten auf beide Tuberkuline positiv und zwar 14 mal gleich stark, 64 mal stärker auf humanes Tuberkulin. Qualitativ verhalten sich ja alle Tuberkuline gleich (cf. auch Roemer l. c.).

Die Tuberkulinreaktion ist eine Gruppenreaktion. Immerhin ist es möglich, bei Wahl gleicher Dosen, aus der grösseren Empfindlichkeit des betreffenden Individuums dem einen oder anderen Tuberkulin gegenüber, die Art des infizierenden Erregers zu vermuten. Unsere Kutanimpfungen stützen demnach das Resultat unserer Sputumuntersuchungen und Tierversuche: Die Infektion der Lunge des Erwachsenen mit Perlsuchtvirus gehört zu den Seltenheiten. In diesem Sinne äusserte sich ja C. Spengler früher selbst.

C. Spenglers Klassifizierung der Phthisiker nach Art des Erregers können wir daher nicht als richtig anerkennen. Die Grundlagen seiner Tuberkulintherapie beruhen auf falschen Voraussetzungen.

Den Betrachtungen Spenglers über die Rolle des vermeintlichen Symbiotismus des humanen und bovinen Typs im Verlaufe der Lungentuberkulose für die Prognose vermögen wir auch nicht zu folgen. Im Gegensatz zu ihm gehörten unsere Fälle, die im Sputum seine charakteristischen Perlsuchtsbazillen hatten, bis auf einen zu den prognostisch ungünstigen Formen der menschlichen Phthise.

Anmerkung. Vor kurzem teilte v. Betegh aus dem Laboratorium C. Spenglers eine neue differential-diagnostische Färbemethode (b-Tolinmethode) für Tuberkel-Perlsucht- und andere säurefeste Bazillen mit (Zentralblatt für Bakteriologie Bd. 47, Heft 5). Seine Ausführungen enthalten soviel Unwahrscheinliches und sind zum Teil so unklar, dass wir auf ein näheres Eingehen seines Verfahrens mit Recht verzichten zu können glauben. —

Wenn weiter C. Spengler durch Fuchs-Wolfring (l. c.) ausspricht, dass die Rindertuberkulose vom Menschen stamme, so ist das höchst unwahrscheinlich. Jedenfalls ist es nicht logisch, von dem Vorkommen von Perlsuchtbazillen im Sputum zu reden und gleichzeitig zu glauben, dass diese Erreger für den Menschen gleichgültig sind, zumal er die antagonistische Tuberkulintherapie auf diesen angeblichen Fund aufbaut.

Literatur.

1. Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1904, 1905 und 1907. Cf. auch Berl. klin. Wochenschr. Nr. 33. 1908.
2. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 5. 1908.
3. v. Behring, Wiener klin. Wochenschr. 1903. 11. und Berl. klin. Wochenschr. 1904. 4.
4. Dammann und Müssemeier, Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere. Hannover 1905.
5. de Jong, Sémaine méd. 1902. Zentralbl. f. Bakteriolog. 1905. Heft 2 u. 3.
6. Arloing. Étude comparative des diverses tuberculoses. Rapport au congrès intern. de la tub. Paris 1905.
7. L. Rabinowitsch, Berl. klin. Wochenschr. 1906. 24. und Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere. Berlin 1906.
8. Beitzke, Tuberkulosestudien. Virch.-Arch. 1907. Bd. 190.
9. Eber, Berl. tierärztliche Wochenschr. 1906. 28.
10. Tatewossianz, Dissert. Tübingen 1906.
11. Oehlecker, l. c. 1.
12. Stuurmann, Dissert. Leiden 1903.
13. Mohler und Washburn, A comparative study of tubercle bacilli from varied sources (Washington 1907).
14. Hölzinger, Dissert. Giessen 1907.
15. C. Spengler, Wiener klin. Rundschau. 33. 1906. und Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 31 und 1907. Nr. 9.
16. Fuchs-Wolfring, Brauers Beiträge, Bd. X., Heft 2.
17. C. Spengler, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 49. 1905.
18. Suess, Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 34.
19. Joh. Alexander in Flügges Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Leipzig 1908.
20. Schröder und Mennes, Über die Mischinfektion. Bonn 1898.
21. v. Behring, Beiträge zur experimentellen Therapie. 1902. Nr. 5.
22. Dammann und L. Rabinowitsch, Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. 12. Heft 6.
23. Sorgo und Suess, Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 43. 1907.
24. Kanda, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 47.
25. Detre, Orvosi Hetilap. 1907. Nr. 41 und Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 4.
26. Roemer, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, S. 1068.

Die Bedeutung der Atmungsgrösse für die Entstehung und die Ausdehnung bezw. Heilung der Lungentuberkulose.

Von

N. Ph. Tendeloo.

Überaus wichtig sind die allgemeine Prophylaxe und die allgemeine Behandlung der Lungentuberkulose. Das bedeutet aber nicht, dass örtliche Massnahmen überflüssig sind, Massnahmen, welche der Ansiedelung von Tuberkelbazillen und ihrem Wachstum vorbeugen helfen. Im Gegenteil beansprucht jeder Vorschlag, jeder Versuch nach dieser Richtung hin unsere volle Aufmerksamkeit. Vor allem aber müssen wir das „non nocere" dabei fest im Auge behalten.

Gegenüber Versuchen durch multiple Rippensektion, durch künstlichen Pneumothorax die tuberkulöse Lunge ruhig zu stellen und die Heilung herbeizuführen, steht der Vorschlag Freunds[1]), beim Habitus phthisicus die erste Rippe beweglich zu machen. Seiner Ansicht nach entwickle sich der Habitus phthisicus aus den mechanischen Folgen der abnormen Kürze des ersten Rippenknorpels, welche auf infantilistischer Entwickelungshemmung beruhe. Die obere Thoraxapertur sei verengt und ihr Neigungswinkel vergrössert. Ausserdem sei der ungewöhnlich kurze Knorpel weniger elastisch und verknöchere derselbe früh. So werde die Atmung der Lungenspitze beeinträchtigt und die Ansiedelung von Tuberkelbazillen begünstigt. In vielen Fällen von ausgeheilter Spitzentuberkulose finde sich jedoch ein Gelenk an jenem Knorpel. Diese Gelenkbildung sei als eine Selbst-

1) W. A. Freund, Über primäre Thoraxanomalien usw., Berlin 1906, und Beiträge zur Behandlung der tuberkulösen Lungenphthise usw. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 48.

hilfe der Natur aufzufassen, durch welche die respiratorischen Bewegungen der ersten Rippe und damit die Atmung der Lungenspitze zunehmen und die Lungentuberkulose ausheile. Daher sei der Versuch gerechtfertigt, beim Habitus phthisicus die Beweglichkeit der ersten Rippe zu vergrössern.

Seidel[1]) hat nun neuerdings diesen Vorschlag Freunds in Angriff genommen. Und zwar hält Seidel die von ihm geplante „Chondrotomie" der ersten Rippe für geeignet in „allen Fällen von tuberkulösem Spitzenkatarrh", sowohl bei nachgewiesener Stenose der oberen Thoraxapertur wie in anderen Fällen, wo man „mit Verknöcherung des ersten Rippenknorpels und Schwerbeweglichkeit des ersten Rippenringes rechnen muss", oder wo „der Katarrh trotz interner Behandlung nicht völlig zum Verschwinden zu bringen ist".

Es wird hier somit eine Chondrotomie des ersten Rippenringes bei manifester, florider „Spitzentuberkulose" geplant. Der Ausdruck „Spitzenkatarrh" sollte besser gänzlich vermieden werden, weil ja der Katarrh, d. h. die katharrhale Bronchitis, auch dann, wenn derselbe tuberkulösen Ursprunges ist, in den allermeisten Fällen nur eine Begleiterscheinung der tuberkulösen Lungenentzündung ist, und zwar eine Begleiterscheinung kollateralen oder nicht kollateralen Ursprunges[2]). Im folgenden wird nur von Tuberkulose des Lungengewebes die Rede sein, sowohl des peribronchialen, wie des von den Bronchien mehr entfernten Gewebes.

Welche Erfolge verspricht diese Operation?

Es lässt sich von den unmittelbaren Folgen der Operation noch nichts Sicheres sagen, weil wir ja noch nicht über das Stadium des chirurgischen Vorschlages hinaus sind.

Wir wollen aber voraussetzen:

1. dass die Operation als solche zu den „leichten" Operationen zu rechnen sei, somit keine besondere Gefahr mit sich bringen wird;

2. dass sie zur Folge und zwar zur bleibenden Folge haben wird: Zunahme der respiratorischen Bewegungen der ersten Rippe und folglich auch der Atembewegungen der Lungenspitze. Dies ist ja der Zweck des Eingriffes.

Wenn wir diese zwei Punkte voraussetzen, lautet obige Frage in letzter Rede: Welchen Einfluss wird die Zunahme der Atembe-

[1]) H. Seidel, Über die Chondrotomie der ersten Rippe bei beginnender Spitzentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 25.

[2]) Vergleiche meine Abhandlung über „Kollaterale tuberkulöse Entzündung" in diesen Beiträgen, 1907.

wegungen der dem tuberkulösen Herde anstossenden Lungenbläschen auf die Tuberkulose ausüben?

Wir müssen hier scharf unterscheiden: prophylaktischen und therapeutischen Einfluss der vergrösserten Atembewegungen. Obwohl hier eigentlich nur von letzterem die Rede war, so ist doch offenbar eine prophylaktische Indikation ohne weiteres nicht von der Hand zu weisen. Im Gegenteil scheint eine gefahrlose Operation — sofern eine Operation gefahrlos sein kann —, welche eine bleibende Zunahme der ungewöhnlich geringen Atembewegungen der Lungenspitze beim Habitus phthisicus zur Folge hat, angezeigt. Weisen ja die vergleichenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen darauf hin, dass Tuberkulose an jenen Stellen der Lunge am leichtesten entsteht, wo die Atembewegungen, und mit denselben die Bewegungsenergie der Lymphe, am geringsten sind. Nun gibt es schon in der normalen und normal atmenden Lunge mehrere Stellen, wo sich Tuberkelbazillen, die in die Lymphwege geraten sind, verhältnismässig leicht ansiedeln. Wenn aber beim Habitus phthisicus ausserdem die ganze „Lungenspitze" viel weniger tief atmet als bei normalem Brustkasten, so kann eine künstliche Vergrösserung der Atembewegungen der Spitze, falls sie eine bleibende ist, als rationelles Vorbeugungsmittel begrüsst werden[1]).

Es ist aber eine ganz andere Frage, ob eine „Spitzentuberkulose" günstig oder ungünstig von der zunehmenden Grösse der Atembewegungen beeinflusst werden wird. Wir müssen unterscheiden: Die Faktoren, welche die Entstehung und die, welche die Ausdehnung eines entstandenen tuberkulösen Herdes beherrschen. Wir wollen diese Frage in dieser allgemeineren Form zu beantworten suchen:

Wie wird das Wachstum eines tuberkulösen Herdes von der Atmungsgrösse beeinflusst?

Mit „Atmungsgrösse" wird die Grösse der Atembewegungen der Lungenbläschen gemeint.

Es gibt eine Reihe pathologisch-anatomischer Beobachtungen, die uns in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung den Einfluss einer Verringerung und den einer Zunahme der Atmungsgrösse auf den Verlauf einer Lungentuberkulose zeigen. Einige solcher Beobachtungen sollen hier mitgeteilt werden.

Ich fange an mit einer von mir schon an anderer Stelle[2]) mitgeteilten Beobachtung. Es handelte sich um eine 52jährige kleine

[1]) Vgl. meine „Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten". Wiesbaden 1902. Die folgenden Betrachtungen stützen sich fortwährend auf diese Studien.

[2]) Vgl. Studien, S. 369, wo sich Einzelheiten finden.

Frau, die ein etwa kindskopfgrosses Aneurysma des Aortenbogens hatte, und dazu eine Tuberkulose der linken Lunge bekam, während die rechte, stark emphysematöse Lunge vollkommen frei von Tuberkulose blieb. Die linke Lunge war überall mit der Brustwand, nirgends aber mit dem Zwerchfell fest verwachsen. Die ganze linke Lunge war in frontaler Richtung durch das Aneurysma bedeutend verkleinert, ganz besonders aber in ihrem kranialen Abschnitt. Im kranialen sowie im kaudalen Abschnitt fanden sich käsige Tuberkulose-Herde mit mehr oder weniger ausgebildeter kollateraler Entzündung, genau so wie bei der atypischen Mischform der Lungentuberkulose, die der chronischen Lungenschwindsucht zugrunde liegt. Die Verteilung dieser Herde war aber der bei der gewöhnlichen atypischen Mischform gerade entgegengesetzt: Die stärksten Veränderungen, sogar mit bedeutender mehrfacher Höhlenbildung, fanden sich in dem kaudalen Abschnitt, während der kranialwärts von der zweiten Rippe liegende Abschnitt nur ganz vereinzelte, winzige peribronchiale Käseherdchen aufwies. Die Atmungsgrösse des kaudalen Lungenabschnitts hatte bedeutend abgenommen, die des kranialen Abschnitts aber noch viel mehr. Von Atembewegungen war hier wohl kaum die Rede.

Wenn wir annehmen, dass in der Tat das Aneurysma älter war als die Lungentuberkulose, so würde diese Beobachtung darauf hinweisen, dass eine Verringerung der Atembewegungen des normaliter am stärksten atmenden, kaudalen Abschnitts, vielleicht bis zur Grösse der Atembewegungen der paravertebralen kranialen Lungenteile beim gesunden Menschen, der Tuberkulose dermassen Vorschub leistete, dass sich ausgedehnte Käseherde mit vielfacher Höhlenbildung entwickelten. Ferner aber würde aus jener Beobachtung hervorgehen, dass eine starke Verringerung der Atembewegungen des kranialen Abschnitts der Tuberkulose entgegenwirkte.

Wir können ohne weiteres allerdings nicht bestimmt sagen, ob die Entstehung oder die weitere Entwickelung der Tuberkuloseherde oder beides im gleichen oder ungleichen Sinne beeinflusst werde. Es steht aber fest, dass im kaudalen Abschnitt, dessen Atembewegungen erheblich verringert waren, Veränderungen sich fanden, wie man sie sonst eben nur im kranialen Abschnitt sieht. Die Verringerung der Atmungsgrösse hat somit die Entwickelung der Tuberkulose im kaudalen Abschnitt nicht aufgehalten, sondern vielmehr begünstigt.

Im kranialen Abschnitt aber war die Tuberkulose eben sehr wenig zur Entwickelung gelangt. Beweist das nun, dass eine bedeutendere Abnahme der Atembewegungen, d. h. eine Abnahme bis

zu fast vollkommener Ruhe die Entstehung und das Wachstum tuberkulöser Herde hintanhält? Das dürfen wir aus dieser einen Beobachtung nicht schliessen, weil wir nichts von der Grösse der Infektionsgefahr, von der Zufuhr der Tuberzelbazillen in den kranialen Abschnitt aussagen können. Es gibt aber andere Beobachtungen, die darauf hinweisen, dass sogar nach stattgehaber Infektion im kranialen wie im kaudalen Lungenabschnitt die Ausdehnung tuberkulöser Herde im fast bewegungslosen Lungengewebe schwieriger vonstatten geht, als im mehr beweglichen, ja, wo sogar Heilung eintrat.

Nachdem schon von anderen auf den günstigen Einfluss eines flüssigen pleuritischen Exsudates auf gleichseitiger Lungentuberkulose hingewiesen war, sind Forlanini, Murphy u. a. zur Behandlung der einseitigen Lungentuberkulose durch künstlichen Pneumothorax geschritten, und, wie es scheint, mit gutem Erfolg[1]). Brauer[2]) hat schon viele Fälle beobachtet.

Diesen Beobachtungen gegenüber lehren andere, dass nach der Entfernung eines pleuritischen Exsudates eine schon zuvor bestehende gleichseitige Lungentuberkulose rasch zunehmen und zum Tode führen kann.

Aus diesen Beobachtungen, die sich immer mehren, und die wir als feststehend betrachten müssen, ergibt sich:

1. Abnahme der Atmungsgrösse[3]) bis zur vollkommenen Atmungsruhe übt einen heilenden Einfluss auf die Lungentuberkulose aus.

2. Abnahme der Atmungsgrösse[3]) der kaudalen Lungenbläschen in gewissem Grade — etwa bis zur Atmungsgrösse normaler kranialer Lungenbläschen, wie bei der oben angeführten 52jährigen Frau — fördert das Wachstum tuberkulöser Herde.

---

1) Studien, S. 368 ff. Vgl. auch Mosheim, diese Beiträge 1907, S. 331.

2) Brauer, Ärztl. Verein zu Marburg, 20. Dezember 1905. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 7. Ferner: „Über Pneumothorax", Universitätsprogramm, Marburg 1906; dann den Vortrag über „Indikationen und therapeutische Erfolge des künstlichen Pneumothorax", Chirurgenkongress 1908. Endlich in „Therapie der Gegenwart" Juni 1908.

3) Wenn wir die Atmungsgrösse verschiedener Lungenteile untereinander vergleichen, wird damit die mittlere Atmungsgrösse eines Abschnittes gemeint. In jedem Lungenlappen machen ja die zentralen, d. h. peribronchialen, Lungenbläschen geringere Atembewegungen al die peripheren. Wir könnten auch die gleichmässigen Bläschen verschiedener Ab chnitte untereinander vergleichen. Aber auch dann müssten wir die mittleren Atmungsgrössen der gleichnamigen Bläschen jedes Abschnittes in Rechnung ziehen, weil die gleichnamigen Bläschen desselben Lungenabschnittes nicht alle gleich grosse Atembewegungen machen.

Letzteres stimmt überein mit der Erfahrung, dass bei der ungleichknotigen, d. h. chronischen, hämatogenen, allgemeinen Miliartuberkulose die kranialen Knötchen grösser sind als die kaudalen, obgleich sie gleich alt sind. Weil nun die kaudalen Lungenteile tiefer atmen als die kranialen, bedeutet dieses ungleiche Wachstum, dass hämatogene Miliartuberkel im kranialen Lungengewebe rascher wachsen als im tiefer atmenden kaudalen Gewebe.

Die Verschlimmerung der Lungentuberkulose nach Entfernung einer grösseren Menge pleuritischen Exudates kommt auf den Übergang des Lungengewebes vom Ruhezustand in den einer, im Anfange jedenfalls wohl nur mässigen Atmung hinaus, deren Grösse der der normalen paravertebralen kranialen Lungenbläschen ungefähr gleich kommt. In diesen Fällen macht sich aber ausserdem ein wichtiger Faktor geltend, nämlich die plötzliche Dehnung des Lungengewebes. Mit Hinsicht auf diesen Faktor werden diese Fälle hier ausser Betracht bleiben, und erst weiter unten erörtert werden.

Wir müssen somit annehmen, dass vollkommene Atemruhe nicht allein die Entwickelung einer Tuberkulose hintanhält, sondern sogar einen heilenden Einfluss ausübt. Nennen wir die Grösse der Atembewegungen der Lungenbläschen bei vollkommener Ruhe Gr.

Denken wir uns nun, dass diese Grösse von Null an allmählich zunimmt, so erreicht sie einmal den Wert der Atmungsgrösse der paravertebralen kranialen Lungenbläschen, den wir mit G_1 bezeichnen wollen. Diese Grösse ist in der normalen nnd normalatmenden Lunge der Entwickelung der Tuberkulose am günstigsten.

Nimmt die Atmungsgrösse immer mehr zu, so erreicht sie den Wert derjenigen der normalen kaudalen Lungenbläschen, den wir mit G_2 andeuten werden.

Wüchse die Atmungsgrösse immer weiter an, so würde schliesslich Emphysem entstehen, d. h. ein Zustand so hochgradiger Überdehnung des Lungengewebes, dass dasselbe blutarm, trocken geworden ist. Obwohl die Lungenbläschen fortwährend vergrössert bleiben, auch während der Ausatmung, so nimmt die Atmungsgrösse ab, weil die exspiratorische Verkleinerung der Lungenbläschen eine unvollkommene ist.

Im emphysematösen Lungengewebe finden wir, abgesehen von hämatogener Miliartuberkulose, nur äusserst selten tuberkulöse Herde. Abgesehen von den übrigen starken Änderungen der physiologischen Eigenschaften emphysematösen Gewebes erklärt sich das durch dieselben Faktoren, welche emphysematöses Gewebe pigmentfrei oder sehr pigmentarm machen. Das alte Pigment wird entfernt, neues kommt

kaum oder nicht hinzu[1]). Auch Tuberkelbazillen bleiben in solchem Gewebe nicht leicht haften. Im folgenden kommt emphysematöses Gewebe nicht in Betracht.

Kehren wir jetzt zur Bedeutung der Grössen Gr, G_1 und G_2 zurück.

Bei Gr, welche den kleinsten Wert besitzt, nämlich gleich Null ist, sind die Entstehungs- und Wachstumsbedingungen für die Lungentuberkulose ebenfalls gleich Null zu stellen, oder es stehen dieselben jedenfalls dem Nullpunkt sehr nahe.

Mit der Atmungsgrösse nehmen die Bedingungen zu bis zu einem bestimmten Wert jener Grösse. Wo das Optimum genau liegt, können wir nicht sagen, weil wir die Bedeutung aller zwischen Gr und G_2 liegenden Werte der Atmungsgrösse für die Entstehung und die Ausdehnung der Lungentuberkulose nicht kennen. Wir kennen ja nur die Bedeutung von drei Werten, nämlich von Gr, G_1 und G_2, und von diesen drei ist G_1 die günstigste für die Entstehung der fortschreitenden Lungentuberkulose. Ob aber G_1 genau die optimale Atmungsgrösse darstellt, oder aber dieses Optimum G_0 zwischen G_1 und Gr oder zwischen G_1 und G_2 liegt, wissen wir nicht.

Man könnte hierzu vielleicht bemerken die Erfahrung, dass die Lungenspitze beim Habitus phthisicus öfter fortschreitende Tuberkulose aufweist als die normale Lungenspitze, beweise doch, dass die geringere Atmungsgrösse der Lungenspitze beim paralytischen Brustkasten — die mit Gp angedeutet werden soll — der Tuberkulose mehr Vorschub leiste als G_1?

Dem gegenüber muss ich betonen, zunächst, dass dieses Überwiegen von Lungenspitzentuberkulose beim paralytischen Brustkasten nicht statistisch sichergestellt ist. So wahrscheinlich wir dieses Überwiegen auch finden mögen, dürfen wir nicht vergessen, dass paralytischer Brustkasten ohne Spitzentuberkulose auch vorkommt. Wir müssen deshalb ein prozentuarisches Verhältnis fordern von Leuten bis zu einem gewissen Alter mit paralytischem Brustkasten mit und solchen ohne Tuberkulose.

Aber auch wenn es festgestellt wäre, dass Leute mit paralytischem Brustkasten häufiger eine fortschreitende Spitzentuberkulose bekommen als Leute mit normalem Brustkasten, so würde das noch nicht beweisen, dass Gp dem Optimum G_0 näher liege als G_1. Handelt es sich ja bei Leuten mit paralytischem Brustkasten um schwache, sehr oft aus tuberkulösen Familien stammende und dadurch ausserdem zugleich mehr der Infektionsgefahr ausgesetzte Menschen.

---

1) Vgl. meine Studien S. 126 ff.

Jetzt wollen wir versuchen, die Frage zu beantworten: Welchen Einfluss müssen wir von der durch Chondrotomie herbeigeführten Zunahme von Gp auf die Spitzentuberkulose erwarten?

Das Optimum G_0 kann, wie aus obigem erhellt, zwischen Gp und G_2 oder zwischen Gp und Gr liegen.

Aber auch wenn letzteres zuträfe, wenn nämlich G_0 zwischen Gp und Gr und nicht zwischen Gp und G_1 läge, so dass jede Zunahme von Gp an und für sich als heilender Faktor betrachtet werden müsste, so käme hier noch ein Faktor von einscheidender Bedeutung in Betracht. Ich meine den Einfluss der vermehrten Dehnung des kranken (tuberkulösen) Gewebes.

Es gilt hier nicht Unterschiede der normalen respiratorischen Dehnungsgrössen von z. B. kranialen und kaudalen Lungenbläschen, nein, es wird hier die inspiratorische Dehnung eines Lungenabschnittes, und zwar eines entzündeten Lungenabschnittes, plötzlich bis zu einem gewissen Grade vermehrt.

Wir müssen den Einfluss dieser erheblich verstärkten inspiratorischen Dehnung — ohne solche wäre ja die Operation nutzlos — dem einer Mobilisierung eines versteiften, tuberkulösen Gelenkes, dem einer Massage tuberkulösen Gewebes gleichstellen. Und wenn jener Einfluss der inspiratorischen Dehnung demjenigen von passiven und später auch aktiven Bewegungen auch nicht vollkommen gleichzustellen wäre, so kommt jener diesem doch sehr nahe. Der Arzt, der den schädlichen Einfluss solcher mechanischen Verfahren auf tuberkulöses Gewebe nicht anerkennt, wird denselben, seinen Kranken zum Schaden, kennen lernen. Sogar wo die klinischen Zeichen einer Tuberkulose fehlen, ist ein solcher Eingriff recht gefährlich, wie ich vor drei Jahren noch sah: Von einem Arzt wurde einer jungen, kräftigen Frau mit hartnäckigem Hydrops genu sin., nachdem das Exsudat schon ein paar Mal entfernt worden war, eine vorsichtige Massage des Kniegelenkes vorgeschrieben. Die Massage wurde von einer tüchtigen Masseuse vorgenommen, sie musste aber nach einigen Wochen wieder eingestellt werden, weil sich eine rasch in die Weichteile fortschreitende Tuberkulose entwickelte. Diese bedrohte sogar das Leben, sodass zur Amputation des Oberschenkels geschritten werden musste. Im Exsudat des Kniegelenkes konnten keine Tuberkelbazillen, auch nicht durch Einspritzung einer grossen Menge bei einem Meerschweinchen nachgewiesen werden. Es handelte sich offenbar um eine kollaterale Exsudation in das Kniegelenk[1]).

---

[1]) In meinen „Studien" findet man auf S. 368 einen ähnlichen Fall.

Solche Fälle sind gewiss selten, weil wohl fast jeder Arzt von der Gefährlichkeit dergleicher Eingriffe durchdrungen ist.

In der Lunge nun verhält sich die Sache nicht anders. Darauf weist die oben schon angeführte Erfahrung hin, dass sich Lungentuberkulose sofort nach der Entfernung eines gleichseitigen pleuritischen Exsudates verschlimmerte, und sogar rasch tödlich wurde. Wenn nun schon im tuberkulösen Lungengewebe eine starke Verschlimmerung der Tuberkulose auftritt, nachdem die unter die Norm gesunkene Atmungsgrösse bis zur Norm, jedenfalls nach der Norm hin, und nicht über dieselbe hinaus zunahm, was müssen wir dann erwarten als Folge einer inspiratorischen Dehnung des Gewebes von Gp bis zu G_1, oder vielleicht noch weiter, jedenfalls über die Norm?

Es kommen gewiss für die Erklärung der Verschlimmerung der Lungentuberkulose nach Entfernung des gleichseitigen pleuritischen Exsudates mehrere Faktoren in Betracht: das Lungengewebe wird blut- und lymphreicher, die Lymphzirkulation nimmt zu — auf deren Bedeutung ich weiter unten noch eingehe — der Sauerstoffgehalt des Gewebes nimmt zu, alles Faktoren, die dem Wachstum der Tuberkelbazillen günstig sind. Aber ausserdem wird das entzündete Gewebe gedehnt, was eine mechanische Schädigung bedeutet, wenn auch wir alle Einzelheiten dieser Schädigung und ihrer biochemischen Folgen anzugeben zurzeit nicht imstande sind.

In der tuberkulösen Lungenspitze, welche zu tieferer Einatmung künstlich gezwungen wird, nehmen ebenfalls Blut- und Lymphdurchströmung und der Sauerstoffgehalt des Gewebes zu, und findet ebenfalls mechanische Schädigung, ja letztere vielleicht in noch beträchtlicherem Masse statt. Welchen Einfluss müssen wir dann von der künstlichen Zunahme der Atmungsgrösse erwarten?

Die Antwort kann nicht zweifelhaft sein: Wir haben nicht das Recht, eine günstige Beeinflussung der Spitzentuberkulose zu erwarten, sondern müssen einer Verschlimmerung als drohender Möglichkeit entgegensehen.

Welche Bedeutung hat aber der Fund eines Gelenkes am Rippenknorpel bei ausgeheilter Spitzentuberkulose?

Das lässt sich zurzeit nicht sagen, auch nicht annähernd. Zunächst wissen wir nicht einmal, was älter ist: die Gelenkbildung oder die Tuberkulose. Aber auch wenn feststände, dass die Tuberkulose der Gelenkbildung voraufging, wäre damit noch nicht gesagt, dass die Tuberkulose nicht schon geheilt war, als die Atmung infolge der Ge-

---

[1]) Vgl. meinen Aufsatz in diesen Beiträgen 1907.

lenkbildung tiefer wurde. Wenn wir nun auch annehmen wollen, dass die Tuberkulose noch nicht in Heilung begriffen war, sondern sogar fortschritt als die Atmung tiefer wurde, so wäre damit noch keineswegs der heilende Einfluss der Gelenkbildung erwiesen. Geheilte tuberkulöse Herde in der Lungenspitze finden wir ja sehr häufig, auch bei paralytischem Brustkasten ohne Gelenkbildung. Die Frage, ob Heilung eintritt oder nicht, hängt von sehr verschiedenen Umständen ab: von der Grösse und Natur des Herdes, von der Virulenz der Bazillen für das Individuum und für die Lungenspitze des Individuums, wobei mehrere Faktoren tätig sein können. Von der algebraischen Summe dieser Faktoren wird die Folge bestimmt. Es kann sein, dass trotz eines nachteiligen Einflusses der Gelenkbildung die Heilung erfolgte. Finden wir ja bekanntlich auch in der normal atmenden Lungenspitze, also bei G_1, recht häufig ausgeheilte Tuberkulose. Wir dürfen nicht ohne weiteres über diese Fragen hinweggleiten und einfach diese eine der mehreren Möglichkeiten annehmen, dass die Spitzentuberkulose heilte durch Vertiefung der Atmung infolge der Gelenkbildung.

Aber selbst dann, wenn wir zu dieser Annahne genötigt wären, würde das noch nicht bedeuten, dass Chondrotomie mit nachfolgender vertiefter Atmung in derselben Weise zur Heilung führen müsste. Denn auch dann wüssten wir noch nicht, wie viel tiefer die Atmung werden, d. h. wie gross die Zunahme von Gp sein müsste und wie rasch diese Zunahme von Gp stattfinden müsste und stattfinden dürfte.

Und dass beides von entscheidender Bedeutung ist, geht nicht nicht nur aus obigem, sondern auch aus folgendem hervor. Aus obigem, weil wir ja sehen, dass die tiefere Atmung einen schädigenden Einfluss auf das tuberkulöse Gewebe ausüben kann. Wenn nun auch neben diesem schädigenden Einfluss eine heilsame Wirkung einträte, so würde die Antwort auf die Frage, welches von beiden überwiege, nicht nur von dem Betrage, sondern auch von der Raschheit der Zunahme von Gp beeinflusst werden. Und die künstliche Zunahme von Gp nach der Chondrotomie würden wir ebensowenig genau regeln können wie ihre Raschheit.

Alles in allem sind wir nicht nur nicht berechtigt zur Chondrotomie bei bestehender Lungentuberkulose, sondern müssen die Folgen der Operation als gefährliche betrachten: Das „non nocere" verbietet die Chondrotomie bei Spitzentuberkulose.

Wie oben schon bemerkt wurde, wäre die Chondrotomie als rationelles Vorbeugungsmittel zu begrüssen. Dieses schliesst aber in

sich, dass der kraniale Lungenabschnitt sicher frei von Tuberkulose sein soll.

Sonst würde der Kranke die oben erörterte Gefahr laufen.

Diese vollkommene Sicherheit aber, dass der kraniale Abschnitt der Lunge vollkommen tuberkulosefrei ist, können wir durch die klinische Untersuchung nicht bekommen. Die klinischen Untersuchungsverfahren, einschliesslich Radioskopie und Radiographie, reichen dazu nicht aus. Und auch die Tuberkulinreaktion ist nicht vollkommen zuverlässig.

So rationell nun die prophylaktische Chondrotomie erscheinen möge, so wird auch diese Indikation vorläufig nicht in Betracht kommen.

Diesem Vorschlag Freunds gegenüber hat Rubel[1]) gerade empfohlen, den tuberkulösen kranialen Lungenabschnitt durch eine koordinatorische Übung der Atmungsmuskeln des Kranken zur Ruhe zu bringen. Wenn es gelingt, das erforderliche Mass Gr vollkommen oder nahezu zu erreichen, erscheint dieses Streben als ein durchaus rationelles. Rubel hat die Mitteilung seiner klinischen Erfahrungen in Aussicht gestellt.

Ich muss dem Freundschen Vorschlag und der üblichen „Lungengymnastik" gegenüber ganz besonders die Aufmerksamkeit auf diesen Vorschlag hinlenken. Wenn auch die Möglichkeit der Ausführung abzuwarten ist und vielleicht Änderungen anzubringen sein werden, so muss meines Erachtens der Grundgedanke als richtig betrachtet werden.

Wie erklärt sich nun der verschiedene Einfluss von Gr, G_1 und G_2, d. h. der Atmungsruhe, der paravertebral-kranialen und kaudalen Atmungsgrösse?

Sagen wir, dass Ruhe des Gewebes eine kaum zu überschätzende Bedeutung als Heilmittel einer örtlichen Tuberkulose zukommt, so wird damit keine Erklärung gegeben, und nicht einmal die Erfahrung angedeutet, dass hämatogene Miliartuberkel im kaudalen Lungengewebe weniger rasch wachsen als im kranialen Gewebe mit geringerer Atmungsgrösse. Und nicht allein hämatogene Miliartuberkel, auch andere kaudale Herde sind meist kleiner als kraniale; andere Faktoren, namentlich geringere Giftmenge — es handelt sich ja meist um bronchogene Metastasen — kommen hier aber zur Erklärung auch in Betracht.

---

[1]) A. N. Rubel, Funktionelle Lunge der Ruhe usw. Zeitschr. f. Tub. 1907. Bd. X. H. 3—4.

Die Atmungsgrösse an und für sich vermag diese Erfahrungen nicht zu erklären. Die Atembewegungen können allerdings einen unmittelbaren schädigenden Einfluss auf das tuberkulöse Gewebe ausüben, ihre Bedeutung für die Blut- und Lymphzirkulation ist sicher nicht geringer anzuschlagen. Handelt es sich um eigentliche Tuberkel, d. h. bindegewebige Knötchen, so ist von Blutzirkulation keine Rede, weil einem solchen Tuberkel Blutgefässe fehlen. Aber auch in anderen tuberkulösen Herden ist die Blutzirkulation häufig aufgehoben oder erheblich verringert. Wir wollen im folgenden daher dem Einfluss der Atembewegungen auf die Lymphzirkulation näherzutreten suchen. Mit Ausnahme der Verschleppung des tuberkulösen Giftes in die umgebenden Gewebe, was wohl hauptsächlich oder ausschliesslich durch die Lymphbewegung geschieht, gilt mutatis mutandis das für die Lymphzirkulation zu bemerkende auch für die Blutbewegung.

Die Lymphe aus dem umgebenden Gewebe strömt in den tuberkulösen Herd ein und aus. Sie führt Ernährungsstoffe für Körperzellen und Tuberkelbazillen zu, und Dissimilationsprodukte ab. Ausserdem kann aber mit der Lymphe flüssiges Gift oder Bazillen in das umgebende Gewebe gelangen. Je grösser die Bewegungsenergie $^1/_2\, mv^2$ der Lymphe des umgebenden Gewebes ist, um so stärker wird der tuberkulöse Herd von Lymphe durchströmt[1]). Nun wird diese Bewegungsenergie der Lymphe bedingt von dem Lymphgehalt m des Gewebes und von dessen Atembewegungen, welche ja die Geschwindigkeit v beherrschen.

Kommt das umgebende Lungengewebe zu vollkommener Ruhe, so sinkt die Lymphdurchströmung des Tuberkuloseherdes bis auf Null oder fast auf Null[2]). Das bedeutet: keine Zufuhr von Ernährungsstoffen mehr in den Herd und Ansammlung von tuberkulösem Gift und Dissimilationsprodukten in demselben bis schliesslich das Wachstum der Bazillen und die Giftbildung aufhören.

So können wir uns den heilenden Einfluss der Ruhe erklären und das Wachstum tuberkulöser Herde im Lungengewebe mit einer gewissen Atmungsgrösse, z. B. G_1.

Wie erklärt sich aber, dass das Wachstum bei G_2 ein langsameres ist als bei G_1?

---

1) Vgl. meine Studien S. 379 ff.

2) Das von Brauer beobachtete rasche Verschwinden des Fiebers nach künstlichem Pneumothorax, und die von Benecke festgestellte auffallende Trockenheit des tuberkulösen Gewebes nach künstlichem Pneumothorax (vgl. Brauer), erklären sich in dieser Weise.

Der hämatogene Miliartuberkel entsteht zwar intravaskulär, das wachsende Knötchen tritt aber in eine allmählich breiter werdende Verbindung mit dem umgebenden Lungengewebe, auch was die Gewebsspalten betrifft. Folgendes gilt also auch für das hämatogene bindegewebige Knötchen, das wir sogar als Beispiel nehmen können.

Je stärker die respiratorischen Ebbe- und Flutbewegungen der Lymphe sind, um so mehr Ernährungsstoffe werden in das Knötchen eingeführt, um so mehr tuberkulöses Gift und Dissimilationsprodukte werden aber zugleich aus dem Knötchen fortgespült. (Wir setzen hier voraus, dass die Bewegung der Lymphe an und für sich keinen Einfluss auf das Wachstum der Bazillen und die Giftbildung hat). Das bedeutet, dass drei Faktoren, welche in entgegengesetzter Richtung das Wachstum des Knötchens und andere Veränderungen in demselben beeinflussen, zugleich an Wert zunehmen: Durch die vermehrte Abfuhr der Dissimilationsprodukte und die vermehrte Zufuhr von Ernährungsstoffen für die Tuberkelbazillen werden diese rascher wachsen, und es wird also die Giftbildung zunehmen. Zugleich wird aber mehr Gift aus dem Knötchen fortgespült als zuvor. Während die Konzentration (Anhäufung) des Giftes innerhalb des Knötchens durch diese Auswaschung des Knötchens abnimmt, nimmt sie durch die stärkere Giftbildung zu. Die Bedeutung jener Verschiedenheiten der Lymphbewegungen für das Verhalten des Gewebes dem tuberkulösen Gift gegenüber lässt sich zur Zeit noch nicht angeben. Vielleicht erklärt sich alles schon aus dem hier angeführten.

Für das Wachstum des Herdes und für andere Veränderungen in demselben kommt es nun darauf an was überwiegt, die stärkere Abfuhr oder die stärkere Bildung des Giftes und wie viel die eine über die andere Grösse überwiegt. Werden ja Wachstum und andere Gewebsveränderungen von der Konzentration des Giftes bedingt [1]).

Je nachdem gibt es nun, ceteris paribus, folgende Möglichkeiten:

Sind Abfuhr und Bildung des Giftes in einem Lungenabschnitt gleich stark als im anderen, so wird das Knötchen in beiden Abschnitten mit derselben Geschwindigkeit wachsen.

Überwiegt die Bildung des Giftes im einen Abschnitt, so wird das Knötchen in diesem Abschnitt rascher wachsen als im anderen.

Überwiegt aber die Abfuhr des Giftes im einen Abschnitt, so wird das Knötchen in diesem Abschnitt langsamer wachsen als im anderen. In dieser Weise erklärt sich der geringere Umfang der kau-

1) Vgl. meinen Aufsatz in diesen Beiträgen 1907.

dalen Knötchen bei der ungleichknotigen hämatogenen Miliartuberkulose.

Die Möglichkeit ist sogar nicht von der Hand zu weisen, dass, wenn ohne gleichzeitige schädliche Einflüsse die Bewegungsenergie der ein Knötchen durchströmenden Lymphe bedeutend zunimmt, das Knötchen sich allmählich verkleinern, und fast vollkommen verschwinden wird. Wahrscheinlich spielt dieser Faktor eine Rolle bei der Heilung der Bauchfelltuberkulose nach Bauchschnitt.

Die oben gesetzten Möglichkeiten gelten aber nur ceteris paribus, wie vorausgesetzt wurde.

Welche andere Faktoren gibt es dann noch, die von Einfluss sein können?

Die Bedeutung der „Virulenz", der Giftstärke, erfordert eine genaue analytische Forschung. Hierbei ist immer fest im Auge zu behalten, dass der Begriff „Gift" ein relativer, auch mit Hinsicht auf individuelle, örtliche und zeitliche Verschiedenheiten des Gewebes ist. Dasselbe Gift in derselben Konzentration hat nicht für alle Gewebe dieselbe biologische Bedeutung.

Schliesslich wird die Bewegungsenergie der innerhalb des Herdes hin- und herströmenden Lymphe nicht allein von der Bewegung der Lymphe im umgebenden Gewebe, sondern auch von den Widerständen innerhalb des Herdes bestimmt. Und diese Widerstände hängen ihrerseits von den anatomisch-physikalischen Eigenschaften des Gewebes ab.

Ziehen wir alle diese Faktoren in Rechnung, so müssen wir annehmen, dass ein gewisser Unterschied der Atmungsgrösse und folglich der Bewegungsenergie der Lymphe nicht für alle tuberkulöse Herde dieselbe Bedeutung haben muss.

Ausser den Veränderungen des Herdes selbst haben wir auch solche ausserhalb des Herdes zu berücksichtigen. Das aus dem Herde gespülte Gift gelangt in das umgebende Gewebe. Das bedeutet drohende Ausdehnung per continuitatem und drohende Entstehung lymphogener Metastasen. Ob das eine oder das andere oder beides oder keines stattfindet, hängt von einigen Grössen ab: von der Menge des ausgespülten Giftes, von der physikalischen Gelegenheit für lymphogene Anhäufung desselben und von der biochemischen Empfänglichkeit des von dem Gift erreichten Gewebes. Die beiden zuerst genannten Grössen bestimmen zusammen mit dem hier als gleichbleibend vorausgesetzten Lymphgehalt des Gewebes die Konzentration des Giftes. Und weil in der biochemischen Empfänglichkeit des Gewebes schon die Bedeutung der Natur des Giftes („Virulenz") einverstanden ist, wird der Erfolg der Ausspülung ganz be-

dingt vom Verhältnis der Konzentration des Giftes an Ort und Stelle zur biochemischen Empfänglichkeit des Gewebes für das Gift.

So sind bei der Entstehung von kollateraler Entzündung und für die Natur derselben verschiedene Faktoren tätig, welche alle zusammen in letzter Rede das Verhältnis der Giftstärke zur biochemischen Empfänglichkeit des Gewebes, d. h. von Reizstärke zu Reizbarkeit, bestimmen.

Die physikalische Gelegenheit für lymphogene Anhäufung ist, wie ich das an anderer Stelle ausführlich dargetan habe, nicht in allen Lungenabschnitten dieselbe[1]). Im allgemeinen aber gilt: wo die Bewegungsenergie der Lymphe am grössten ist, da wird aus einem tuberkulösen Herde, ceteris paribus, die grösste Menge Gift gespült, da ist jedoch zugleich die physikalische Gelegenheit für lymphogene Anhäufung im umgebenden Gewebe am geringsten.

Weil nun die physikalische Gelegenheit für lymphogene Anhäufung tuberkulösen Giftes auch bedeutet physikalische Gelegenheit für lymphogene Infektion, können wir sagen: wo die Bewegungsenergie der Lymphe am geringsten, d. h. die physikalische Gelegenheit für lymphogene Infektion am grössten ist, da ist die Ausspülung am geringsten. Es bedarf jedoch weiterer Erforschung ob, wenn die Bewegungsenergie der Lymphe allmählich grösser würde, die Ausspülung im gleichen Verhältnis zunehmen wie die physikalische Gelegenheit für Anhäufung in der Umgebung abnehmen würde.

Es ist mit anderen Worten durchaus nicht entschieden, ob an jenen Stellen, wo die physikalische Gelegenheit für die Entstehung lymphogener Infektion am grössten ist, auch die Gefahr für lymphogene Ausdehnung der Tuberkulose am höchsten anzuschlagen ist. Wir dürfen somit nicht von vorneherein annehmen, dass beim Habitus phthisicus sowohl die Gefahr lymphogener Entstehung wie die lymphogener Ausdehnung eines Tuberkuloseherdes am grössten ist. Eine genaue vergleichende klinisch-anatomische Forschung soll feststellen, ob beides gleich oder ungleich, und im letzten Fall, welche Gefahr überwiegt. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass das Wachstum, die lymphogene Ausdehnung tuberkulöser Herde beim Habitus phthisicus häufig langsam vonstatten geht. Aber ich wiederhole: Es ist hier eine genaue vergleichende Forschung notwendig.

---

1) Studien, Kap. III. I und Ss. 417 ff.

Aus der Eisenbahnheilstätte Stadtwald-Melsungen.

Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Konjunktivalreaktion[1].

Zugleich Erwiderung auf die Ausführungen des Herrn Dr. A. Wolff-Eisner in diesen „Beiträgen" Bd. X, Heft 2[2]).

Von

Chefarzt Dr. O. Roepke.

Die folgenden Ausführungen werden als Erwiderung der Form nach mehr oder weniger polemischer Natur sein müssen. Aber darüber hinaus sollen sie dem Inhalt nach und in Fortsetzung meiner von Wolff-Eisner so abfällig kritisierten Arbeit die inzwischen weiter gesammelten Erfahrungen darlegen und ein abschliessendes Urteil über den diagnostischen und prognostischen Wert der Konjunktivalreaktion bei Lungentuberkulose ermöglichen.

Die Ergebnisse meiner in Bd. IX, Heft 3 dieser „Beiträge" veröffentlichten gleichzeitig angestellten kutanen, konjunktivalen und subkutanen Tuberkulinreaktionen gipfeln hinsichtlich der Konjunktivalreaktion in dem Satz, dass sie für die Frühdiagnostik der Tuberkulose nur geringen Wert hat. Diese Feststellung ist inzwischen durch die Verhandlungen der diesjährigen Tuberkuloseärzte-Versammlung, einer für die Beurteilung der vorliegenden Frage wohl kompetenten und sachverständigen Instanz, nicht nur bestätigt, sondern von verschiedenen Seiten sogar im ablehnenden Sinne verschärft worden.

Die Einwände Wolff-Eisners (Bd. X, H. 2 dieser „Beiträge")

---

[1]) Die Arbeit liegt seit Mitte September der Redaktion vor.

[2]) Im folgenden Text immer nur kurz als „Entgegnung" zitiert.

gegen diese meine ausführlich und zahlenmässig bewiesene Feststellung sind sachlich unrichtig. Das hier zu beweisen, erscheint mir notwendig, nicht etwa infolge eines persönlichen Bedürfnisses, Invektiven abzuwehren, wohl aber der Sache, des Ernstes der Sache wegen. Es handelt sich um nichts Geringeres, als darum: Sollen wir Tuberkuloseärzte als die erfahrensten und geübtesten Tuberkulosediagnostiker es stillschweigend weiter geschehen lassen, dass den praktischen Ärzten die Konjunktivalreaktion als Tuberkulosediagnostikum κατ' ἐξοχήν dargestellt wird, jene Methode, die, abgesehen von ihrer gelegentlichen Gefährlichkeit, den hilfe- und heilsuchenden Tuberkulösen meist erst dann als solchen erkennen lässt, wenn er aus dem am leichtesten und sichersten heilbaren ersten Stadium heraus zum bazillenspuckenden Phthisiker geworden ist?

Zunächst einige Aufklärungen über die Einwände, die Wolff-Eisner zu dem diagnostischen Teil meiner Arbeit über die „Ergebnisse gleichzeitig angestellter kutaner, konjunktivaler und subkutaner Tuberkulinreaktion usw." (Band IX, Heft 3 dieser „Beiträge")[1]) macht.

1. Wolff-Eisner bemängelt die von mir geübte Technik, weil ich die Tuberkulinverdünnung zur Einträufelung mindestens alle 8 Tage frisch hergestellt habe; das sei vollkommen unzureichend, ich hätte nur mit „ganz frisch hergestellten Lösungen" arbeiten dürfen. Wolff-Eisner empfiehlt aber selbst in seiner Monographie über die „Ophthalmo- und Kutan-Diagnose der Tuberkulose usw." (Band IX, Heft 1 dieser „Beiträge")[2]) nur, die Lösung „**mindestens** alle 8 Tage frisch herzustellen oder bereiten zu lassen". So erklärt also Wolff-Eisner seine eigene Vorschrift, die wörtlich von mir befolgt wurde, für vollkommen unzureichend.

2. Wolff-Eisner erklärt es für unrichtig, im Anschluss an eine subkutane Injektion eine Konjunktivalreaktion anzustellen. In meiner Arbeit heisst es auf Seite 64: „Man muss also mit der subkutanen diagnostischen Tuberkulininjektion warten, bis die konjunktivale Reaktion vollständig geschwunden ist." Das ist doch das gleiche! Bei meinem Material ist überdies nur in der ersten Versuchsreihe und überhaupt nur bei 16 von 336 Patienten die subkutane Injektion der konjunktivalen Einträufelung vorangegangen. Dadurch ist bei diesen Kranken der Eintritt einer

1) In dem nachfolgenden Text immer nur kurz als „meine Arbeit" zitiert.
2) In dem nachfolgenden Text immer nur kurz als „Monographie" zitiert.

positiven Konjunktivalreaktion eher befördert, keineswegs verhindert worden. Es sind also auch in diesen an und für sich wenigen Fällen falsche diagnostische Schlüsse zu ungunsten der Konjunktivalreaktion absolut sicher ausgeschlossen.

3. Wolff-Eisner behauptet, ich hätte die „Ergebnisse der Reinstillationsreaktion zum Beweis für bestehende aktive Tuberkulose benutzt". Dass das gerade Gegenteil der Fall ist, beweisen die folgenden Sätze meiner Arbeit (S. 77): „Die konjunktivale Wiederimpfung deckt in hohem Grade inaktive und obsolete Herde auf, deren Kenntnis für den Arzt in der Regel keinen Wert hat." „Und so bleibt es bei allen positiven Konjunktivalreaktionen Sache der klinischen Untersuchung und Beobachtung, nicht nur den Sitz der Tuberkulose zu eruieren, sondern auch die Aktivität bezw. Inaktivität des tuberkulösen Herdes zu ermitteln."

4. Wolff-Eisner schreibt, ich sehe „Sektionsergebnisse aus verschiedenen Gründen als nicht beweisend an" für die Bewertung der Konjunktivalreaktion. Auch das trifft durchaus nicht zu. Ich habe die Sektionsergebnisse nur in den Fällen als nicht beweiskräftig bezeichnet, in denen zwischen Einträufelung und Sektion ein so langer Zeitraum liegt, dass die Möglichkeit einer inzwischen erfolgten Infektion gegeben sein würde, oder in denen die Einträufelung an Todeskandidaten erfolgt ist. In weiterer Ausführung dieses Gedankens habe ich die Verwendbarkeit der Sektionsergebnisse für andere Verhältnisse direkt betont; es heisst in der Einleitung zu meiner Arbeit (S. 2): „Wir werden also die Bestätigung bezw. Nichtbestätigung des Ausfalles der kutanen und konjunktivalen Reaktionen durch das Sektionsergebnis im allgemeinen nur dann als absolut beweiskräftig für ihren diagnostischen Wert ansehen können, wenn sie von überhaupt noch reaktionsfähig gewesenen Individuen herstammen. So wird z. B. das Sektionsergebnis eines sonst gesunden Impflings, der durch ein Trauma oder eine akute Krankheit schnell ad exitum kommt, verwendbar sein, während klinisch vorgeschrittene und hoffnungslose Karzinomatöse, Herz-, Nieren- oder Nervenkranke, Luetiker und Typhuskranke für die Prüfung subtiler sero- und zytologischer Vorgänge nicht ausschlaggebend sein können. Dadurch wird die Möglichkeit des Nachweises, ob die in vivo angestellten kutanen und konjunktivalen Reaktionen am Sektionstisch ihre Bestätigung finden, für das erwachsene Lebensalter erheblich eingeschränkt."

Aus dem zweiten Abschnitt der Wolff-Eisnerschen Entgegnung über die prognostische Bedeutung der Konjunktivalreaktion muss ich mit Bedauern eine gleiche Blütenlese veranstalten.

Also 5. Wolff-Eisner sagt, ich hätte ihm die Behauptung „untergelegt" bezw. „imputiert, dass negative Konjunktivalreaktionen schlechtweg ungünstig" seien in prognostischer Hinsicht.

Ich habe auf Seite 38 meiner Arbeit Wolff-Eisner wörtlich und unter Hinweis auf die Seitenzahl seiner Monographie zitiert und im Anschluss daran festgestellt, dass diese — wörtlich zitierte — Behauptung Wolff-Eisners für mein Material unter keinen Umständen richtig sein kann.

Wolff-Eisner sagt jetzt in seiner Entgegnung: „Eine fehlende Konjunktivalreaktion ist nach meinen (Wolff-Eisners) Anschauungen prognostisch ungünstig, wenn manifeste aktive Tuberkulose vorliegt." In seiner Monographie hat er aber mit Sperr- und Fettdruck erklärt, „dass eine positive Reaktion eine **Reaktionsfähigkeit** bedeutet, ein Fehlen der Reaktion einen Mangel an Reaktionsfähigkeit", dass die „mangelnde Reaktionsfähigkeit unter allen Umständen als ein **ominöses Zeichen zu gelten hat**" (S. 37), und dass er ein „vollkommenes Fehlen der Reaktion nur bei kurz vor dem Exitus stehenden Individuen beobachtet" hat (S. 107).

Während Wolff-Eisner also hier die mangelnde Reaktionsfähigkeit **bestimmt** und **bedingungslos als ominöses und nur** bei terminaler Phthise zu beobachtendes Zeichen hinstellt, knüpft er sie ½ Jahr später in seiner Entgegnung an einschränkende Bedingungen, auf die wir später zurückkommen werden. Wolff-Eisner verdreht also nicht nur mein absolut richtiges Zitat, sondern sogar seine eigenen Worte, um zu beweisen, dass ich aus seinen Darlegungen etwas herausgelesen hätte, was in ihnen nicht enthalten sei.

6. Weiter behauptet Wolff-Eisner, ich hätte mich der einfachen Möglichkeit, die bei meinen Patienten erhobenen Befunde zu klären, mit der Behauptung entzogen, dass die Feststellung einer Dauerreaktion Schwierigkeiten bietet, und mit der Bemerkung, dass Spät- und Dauerreaktion nicht kongruent sind. Dieser Vorwurf trifft wieder nicht zu.

Dass ich die Ergebnisse der Konjunktivaleinträufelung schon nach 6 Stunden, dann 4 Tage lang und in besonderen Fällen auch noch länger täglich kontrolliert habe, geht aus den Tabellen VII, VIII und IX meiner Arbeit hervor, die ja in dieser Hinsicht genau

dem von Stadelmann und Wolff-Eisner empfohlenen Schema entsprechen. Auch habe ich in meiner Arbeit (S. 46/47) ausdrücklich hervorgehoben, dass ich nach dem von Wolff-Eisner geschilderten abweichenden Typus der schnellen, aber sehr schwachen und vorübergehenden Konjunktivalreaktion förmlich gesucht, aber an seiner Stelle meist den schnellen, starken und anhaltenden Typus gefunden habe, und dass ich die Spät- und Dauerreaktion im Wolff-Eisnerschen Sinne an der Konjunktiva niemals beobachtet habe. Das ist mir auch bis heute nicht gelungen. Und ich stehe in der Unfähigkeit, diesen Wolff-Eisnerschen Spuren folgen zu können, durchaus nicht allein da. So betonen auch Wiens und Günther in ihrer neuesten Veröffentlichung über die Ophthalmoreaktion (Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 36) ausdrücklich, dass sie „die von Wolff-Eisner angegebene Einteilung in lebhafte oder spezifische Normalreaktion und in schwache oder Schnellreaktion nicht durchführen können".

Ausserdem habe ich an verschiedenen Stellen meiner Arbeit auf Einzelfälle hingewiesen, in denen trotz später kutaner Reaktion bei gleichzeitig fehlender Konjunktivalreaktion die Annahme einer inaktiven Tuberkulose nicht angängig war. Endlich habe ich wiederholt mit ganz krassen Beispielen die Divergenz in den Ergebnissen der einzelnen Methoden bewiesen, dass z. B. bei dem gleichen Patienten eine ausserordentlich starke Reaktion bei kutaner und subkutaner Tuberkulinanwendung gegenüber einer völligen Reaktionslosigkeit bei konjunktivaler Einverleibung zu beobachten war u. a. m.

7. Wolff-Eisner schreibt: „Roepke dagegen geht die Konjunktivalreaktion nicht weit genug, er zieht die subkutane und kutane vor." Das erste und zweite ist richtig, das letzte wieder das gerade Gegenteil von dem, was ich bei der kritischen Abwägung der 3 Methoden gegeneinander auf Seite 77/78 meiner Arbeit wie folgt zum Ausdruck gebracht habe:

„Die Kutanreaktion hat den grossen Nachteil, dass sie zu viel leistet und jede zu irgend einer Zeit stattgehabte Tuberkuloseinfektion anzeigt, auch wenn diese völlig abgelaufen und für den Zustand des Menschen ganz irrelevant ist. Damit sinkt ihr diagnostischer Wert für Erwachsene stark.

Die Konjunktivalreaktion teilt dieses Schicksal, weil ihre einmalige Anstellung absolut unzureichend ist und ihre Wiederholung gewöhnlich auch die inaktiven Herde bei klinisch Gesunden aufdeckt."

Die angeführten Punkte dürften genügen zum Beweise, wie unrichtig zu argumentieren Wolff-Eisner für gut befindet — ad majorem gloriam der Konjunktivalreaktion.

Ich wende mich nunmehr zu dem „Grundfehler", der nach Wolff-Eisner meine ganze Arbeit durchziehen soll. Wolff-Eisner sagt auf Seite 5:

„Roepke verwendet bei seinen Heilstätteninsassen 0,2—**10** mg Tuberkulin zur diagnostischen Injektion, und wer reagiert, der ist klinisch tuberkulös."

Auf Seite 7:

„Was führt denn Roepke zum Beweis für das Bestehen einer aktiven Tuberkulose bei seinen Heilstätteninsassen an? Etwa die Tatsache, dass sie in einer Lungenheilstätte sich befinden? Nein, er erklärt, sie reagierten auf 0,2—10 mg Tuberkulin, und darum sind sie tuberkulös."

Auf Seite 11:

„Die Statistiken in den Heilstätten wären weniger günstig, wenn die Patienten nach der Konjunktivalmethode ausgewählt werden, statt dass diejenigen einfach für tuberkulös erklärt werden, die ohne Tuberkelbazillen im Sputum auf positive Subkutaninjektion reagieren."

Nach allem unterliegt es für Wolff-Eisner keinem Zweifel, dass die Feststellungen mit einem Material wie dem meinigen gar nichts beweisen können; es handelt sich eben „bei all den bei Roepke in Betracht kommenden Fällen um inaktive Tuberkulose" (S. 12).

Dem Vorwurf gegenüber, dass ich einfach und rein schematisch jeden als aktiv bezw. klinisch tuberkulös bezeichne, der bis 10 mg Tuberkulin reagiert, verweise ich auf Seite 34/35 meiner Arbeit, wo es heisst:

„Es ist nicht selten ausserordentlich schwierig, manchmal direkt unmöglich zu sagen, ob es sich um eine latente oder manifeste Tuberkulose handelt, ob die physikalisch nachweisbare Lungenveränderung einem obsoleten, inaktiven oder einem frischen, aktiven Prozess entspricht. Am zutreffendsten werden wir in dieser Beziehung dann urteilen, wenn wir für die Fälle, in denen eine Bazillenausscheidung noch nicht oder nicht mehr stattfindet, die Anamnese, den lokalen Befund und das Verhalten des Organismus zur subkutanen Tuberkulineinverleibung gemeinsam vom klinischen Standpunkte aus bewerten. Wo wir eine positive Anamnese haben, d. h. Klagen, die nicht nur auf eine Erkrankung der Atmungswege (Husten, Auswurf, Brustschmerzen), sondern gleichzeitig auf eine ernste Gesundheitsstörung (Gewichtsabnahme, Schwäche und

Arbeitsunfähigkeit) und sogar auf einen für Tuberkulose pathognomonischen Vorgang (Lungenbluten, Nachtschweisse) hinweisen, wo wir einen positiven lokalen Befund haben, der auch wieder durch besondere Symptome (Lokalisation des Herdes in der Lungenspitze, Begrenztsein der infiltrativen oder katarrhalischen Erscheinungen) für Tuberkulose spricht, und wo wir endlich Anamnese und Befund bestätigt finden durch den positiven Ausfall der subkutanen Injektion bei Verwendung kleiner Tuberkulindosen — da müssen wir das Vorhandensein einer Tuberkulose und als Sitz derselben die Lunge annehmen und hinsichtlich des Charakters auf die Aktivität des Prozesses schliessen."

Hier ist also von mir in nicht misszuverstehender Weise zum Ausdruck gebracht, dass ich die Diagnose der aktiven Lungentuberkulose bei negativem Bazillenbefund abhängig mache von der diagnostischen Trias: positive Anamnese, positiver bezw. suspekter klinischer Befund und positive subkutane Tuberkulinprobe.

An anderen Stellen meiner Arbeit ist ferner wiederholt darauf hingewiesen, dass ich mit der subkutanen Tuberkulininjektion nur den Zweck verfolge, differentialdiagnostische Zweifel zu beseitigen, ob eine tuberkulöse Infektion vorliegt oder nicht, und dadurch die klinische Diagnose **sicher** zu stellen. So heisst es in meiner Arbeit auf Seite 8: Bei 26 der klinisch dem II. Stadium der Tuberkulose angehörigen Patienten ohne Tuberkelbazillen im Sputum ist „die Diagnose durch die Tuberkulininjektion **sicher** gestellt, bei 2 Patienten unterblieb sie wegen Temperatursteigerung". Ich habe die Bedeutung der subkutanen Tuberkulindiagnostik sogar noch weiter eingeschränkt, indem ich ihren praktisch wichtigen Vorzug darin erblicke, dass ihr negativer Ausfall mit Sicherheit auf das Fehlen eines aktiven Tuberkuloseherdes schliessen lässt, während der positive Ausfall zunächst nur den Träger einer Tuberkulose schlechtweg verrät. Wo im letzteren Fall der Prozess sitzt, das festzustellen ist Sache der physikalischen Untersuchung. Und ob es sich dann um einen aktiven oder inaktiven Herd handelt, das kann vollends erst die genaue Anamnese im Verein mit der klinischen Untersuchung und Beobachtung entscheiden.

Diese von mir seit Jahren vertretene Auffassung habe ich auch auf der letzten Tuberkuloseärzte-Versammlung in München betont, ohne Widerspruch zu finden, und ich habe sie auch in meiner Arbeit wiederholt dargelegt. So in den Tabellen VI u. IX, in denen ich beispielsweise die Beurteilung solcher Krankheitsfälle hinsichtlich ihrer

Aktivität durch die Wiedergabe der besonders wichtigen anamnestischen Daten erleichtert habe. Wer diese Tabellen vorurteilsfrei durchsieht, der wird mir nicht eigene „Bedenken“ unterschieben, wie es Wolff-Eisner tut, sondern mit mir überzeugt sein, dass es sich in all den in Betracht kommenden Fällen um aktive Tuberkuloseformen handelt. In diesem Sinne heisst es auch auf Seite 57 meiner Arbeit:

„Der aktive Charakter der initialen Tuberkulosefälle ist auch hier nicht zweifelhaft, wenn man Anamnese, Lungenbefund **und** Ergebnis der subkutanen Tuberkulindiagnostik **mit einander** für die Beurteilung des Einzelfalles verwertet.“

Nur in den Fällen, in denen im Anschluss an die subkutane Tuberkulinreaktion eine Lokal- oder Herdreaktion nachweisbar wird, habe ich den positiven Ausfall für ebenso beweiskräftig angesehen wie den Tuberkelbazillennachweis im Sputum.

Zudem haben ja in meinen Tabellen von 105 Patienten, die anamnestisch und klinisch dem ersten Stadium der Lungentuberkulose zuzurechnen waren, 28 = 27 % subkutan schon auf die erste und kleinste Dosis von 0,2 mg Tuberkulin reagiert.

Also bei mehr als $1/4$ der initialen Fälle kann weder von einer „Reinjektion“ noch von einer Dosis „bis zu **10**“ mg die Rede sein. Ob Wolff-Eisner glaubt, dass ein Erwachsener auf die erste Dosis von 0,2 mg mehr oder weniger stark reagieren könnte, wenn er nicht aktiv tuberkulös wäre? Wohl kaum, denn er hat früher selbst zur Aufklärung suspekter Tuberkulosefälle sogar 1 mg als kleinste diagnostische Tuberkulindosis gewählt und erst die Dosis von 8 mg als zu gross erklärt, um diagnostisch Wert zu haben (S. 53 der Monographie).

Anderseits haben von 19 klinisch initialen Tuberkulosefällen, die konjunktival auf die erste Einträufelung reagierten, nicht weniger als 11 erst bei Reinjektion von 1, 5, 10 mg reagiert. Sollen diese 58 % promptester und teils starker Konjunktivalreaktionen etwa inaktive Tuberkulosefälle anzeigen? Nach Wolff-Eisnerscher Logik müsste das der Fall sein oder folgendermassen geschlossen werden: der auf die erste subkutane Tuberkulindosis von 0,2 mg Reagierende ist inaktiv tuberkulös, wenn er konjunktival nicht reagiert; aber der erst auf die wiederholte Injektion von 1—10 mg Reagierende ist aktiv tuberkulös, wenn er konjunktival positiv reagiert. Ich gebe Herrn Wolff-Eisner anheim, das einmal durchzudenken!

Die falsche Beurteilung meines Materials durch Wolff-Eisner

möchte ich in der Hauptsache auf seine Unkenntnis der Begriffe „latent“, „manifest“, „aktiv“ und „inaktiv“ zurückführen.

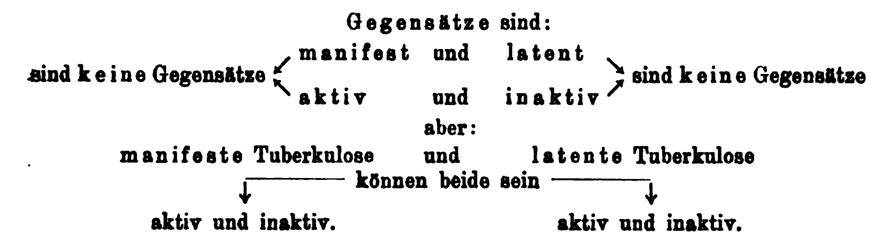
Wolff-Eisner hat mit erfinderischem Geiste und souveränem Freimut in seiner Monographie die Bezeichnung „halbaktive Herde“ neu geprägt; das war schon verdächtig. In seiner Entgegnung gibt er zu erkennen, dass er den von mir gebrauchten und in seiner Bedeutung allgemein bekannten Ausdruck „latent-aktiver Tuberkuloseherd“ nicht versteht; das klingt seitens eines Arztes, der über diagnostische Tuberkulosefragen schrifftstellert, erst recht befremdlich. Und in der Entgegnung liefert Wolff-Eisner auch tatsächlich den Beweis, dass er sich in dieser Beziehung nicht auskennt.

Beweis:

Wolf-Eisner sagt auf Seite 4: die subkutane Tuberkulinmethode ist zu fein und „zeigt auch vollkommen latente Herde an“. Er meint offenbar „inaktive“ Herde, deren Kenntnis für den Arzt und Patienten gar keinen praktischen Wert hat, denn die feine subkutane Probe wird doch gerade deshalb gemacht, um latente (zu deutsch: verborgene, heimliche), mit unseren sonstigen groben Untersuchungsmethoden nicht feststellbare Herde aufzudecken.

Weiter sagt Wolff-Eisner auf derselben Seite: „es galt gerade eine Methode (sc. die Konjunktivalreaktion) zu finden, die besser als die subkutane Methode aktive und latente Herde differenziert.“ Mit Verlaub, Herr Wolff-Eisner, aktive und latente Herde können nicht voneinander differenziert werden, denn sie sind keine Gegensätze. Selbstverständlich gibt es aktive Herde, die latent, weil klinisch nicht nachweisbar sind. Die Wiederkehr dieser faux pas auf Seite 5, Zeile 11 — „latenter“ Tuberkuloseherd anstatt „inaktiver“ Tuberkuloseherd — und auf Seite 13, Zeile 8 — „aktive oder latente“ Tuberkulose anstatt „aktive oder inaktive“ Tuberkulose — lässt Schreib- oder Druckfehler ausschliessen.

Ich glaube daher, Wolff-Eisner das Studium des folgenden Schemas dringend empfehlen zu sollen:



Hierüber hätte sich Wolff-Eisner klar sein müssen, bevor er die Ergebnisse meiner Arbeit als falsch und alle Heilstättenstatistiken als Vortäuschung falscher Tatsachen hinstellt. „Die Heilstätte selbst und ihre Statistik darf nicht zum Hauptzweck werden," sagt Wolff-Eisner. Und mich persönlich charakterisiert er dahin, dass ich mit meiner Diagnostik fähig wäre, von den Insassen des Krankenhauses Friedrichshain die überwiegende Mehrzahl und aus ganz Deutschland ca. 25 Millionen Menschen in Heilstätten einzuweisen. Ich gebe zu, dass mittelst der von mir geübten genauen Anamnese, Untersuchung und Tuberkulindiagnostik bei vielen Menschen aktive Tuberkuloseherde nachgewiesen werden würden, zweifellos auch bei einem Teil der Kranken in Friedrichshain: Diese Leute wären dann aber auch aktiv tuberkulös! Wir Heilstättenärzte leisten eben in der Frühdiagnostik der Tuberkulose mehr als andere Ärzte dank grösserer Erfahrung und täglicher Übung. Aber die Insinuation Wolff-Eisners, dass die Heilstättenärzte Suspekte und Prophylaktiker in ihren Anstalten behalten und der Infektionsgefahr aussetzen, um „ihre Heilstättenstatistiken zu schmücken", verdient die entschiedenste Zurückweisung.

Nach den Jahresberichten der Pensionskasse für die Arbeiter der Preussisch-hessischen Eisenbahngemeinschaft sind aus der meiner Leitung unterstehenden Heilstätte sofort nach Stellung der Diagnose entlassen und für die Statistik ausgeschieden worden:

	wegen Fehlens einer tuberkul. Erkrankung:	wegen anderer Leiden:	wegen inaktiver Tuberkulose:
im Jahre 1904 bei 368 Aufnahmen	18	3	? [1]
„ „ 1905 „ 548 „	21	12	? [1]
„ „ 1906 „ 643 „	48	7	22
„ „ 1907 „ 607 „	40	1	5.

Und das bei einem Material, für das wegen **tuberkulöser** Lungenerkrankung das Heilverfahren von den zuständigen Bahnärzten beantragt und vom Vertrauensarzt als notwendig bestätigt war zur Vermeidung vorzeitiger dauernder Erwerbsunfähigkeit! Wenn Wolff-Eisner also meine Heilstättenstatistiken zu

[1]) Hier ist die Zahl der inaktiven Tuberkulösen ohne grosse Mühe nicht mehr feststellbar, weil sie enthalten ist in der Rubrik der „aus anderen Gründen" Entlassenen.

verdächtigen den Beruf in sich fühlt, dann sollte er sie wenigstens vorher prüfen!

Aber auch die Lektüre meiner Arbeit hätte ihn durch einen Blick auf die Tabellen V, VII, VIII, IX davon überzeugen müssen, dass von den 336 Patienten nicht weniger als 15 als nicht tuberkulös bezw. nicht aktiv tuberkulös von mir bezeichnet und ausgeschieden worden sind. Hier lag also der Beweis vor, dass die Einweisung eines Patienten in die Heilstätte für mich nicht identisch ist mit klinischer Tuberkulose.

Es fragt sich nun, worauf beruhen die absolut divergenten Ergebnisse der Konjunktivalreaktion bei Wolff-Eisner und bei mir. Wolff-Eisner hat die Methode an Individuen geprüft, die fast ausnahmslos, d. h. in 98 % der Fälle Tuberkelbazillen im Sputum hatten, — und selbst Wolff-Eisner wird doch nicht behaupten wollen, dass es sich dabei vorwiegend um Initialfälle handelte. Mein Material umfasst hingegen neben solcher offenen Tuberkulose auch diejenigen initialen Tuberkulosefälle, bei denen eigentliches Lungensputum fehlt oder Tuberkelbazillen im vorhandenen Sputum nach Ziehl-Neelsen nicht nachweisbar sind.

Es ist ausserordentlich zu bedauern, dass Wolff-Eisner nicht schon in seiner umfangreichen Monographie an irgend einer Stelle ein Plätzchen zu der Bemerkung gefunden hat, dass die von ihm konjunktival geprüften klinischen Tuberkulosen in 98 % der Fälle bereits offene Formen waren. Ich würde dann auf Grund meiner Beobachtungen gern bestätigt haben, dass die diagnostische Sicherheit der Konjunktivalreaktion allerdings eine ziemlich gute, wenn auch durchaus nicht zuverlässige dann ist, wenn die Tuberkulose in der Lunge bis zur Bazillenausscheidung vorgeschritten ist. Wie konnte man aber annehmen, dass eine neue Methode, die nur annähernd soviel leistet wie die Sputumuntersuchung seit 25 Jahren, mit einem derartigen Aufwand von Papier und Verheissungen urbi et orbi bekannt gegeben würde! Ich verweise hier auf die Einleitung zu der Monographie, in der die Konjunktivalreaktion von Wolff-Eisner als eine „sicher ausgezeichnete" Methode bezeichnet und in höchst dramatischer Weise verglichen wird mit dem Vorhang, der sich hebt, um das lange dem Blick verhüllte Gebiet der **Früh**diagnostik der Tuberkulose zu offenbaren. Und ich verweise auf den „Ausblick" in der Monographie, der dank der neu entdeckten

Methode der Tuberkuloseforschung und -bekämpfung eine ganz neue Ära verheisst.

Warum hat sich denn die ganze Ärztewelt in fast beispielloser Weise auf die Nachprüfung der Konjunktivalreaktion gestürzt? Doch einzig und allein in der durch Wolff-Eisner inaugurierten Annahme, dass die Konjunktivalreaktion das Mittel sei, das schneller, sicherer und angenehmer als alle bisherigen Methoden die Tuberkulose im Frühstadium erkennen lasse. Eine diagnostische Methode, die dort erst annähernd zuverlässig wird, wo die Sputumuntersuchung absolut beweisend ist, wäre von vornherein der Nichtbeachtung anheimgefallen, und mit einem gewissen Recht, weil sie dem ersten Gebot diagnostischen Handelns „nihil nocere" viel weniger gerecht wird als die Sputumuntersuchung.

Die Kluft zwischen Verheissung und Erfüllung musste überbrückt werden, und Wolff-Eisner tut es durch die neue Lehre, dass mit dem Auftreten der Tuberkelbazillen im Sputum erst das I. Stadium der Lungentuberkulose beginne. Sie erinnert an den Ziemssenschen Ausspruch vor 25 Jahren, nach welchem als einer der bestfundierten Lehrsätze angesehen werden konnte, dass, wo keine Tuberkelbazillen gefunden werden, keine Tuberkulose besteht, und erscheint uns heute kaum glaublich. Aber Wolff-Eisner schreibt wörtlich, sogar im Sperrdruck auf Seite 617 seiner Entgegnung: „Kranke, bei denen bei klinischem Verdacht keine Tuberkelbazillen nachzuweisen sind, sind als suspekt zu bezeichnen," und weiter unten betont er nochmals und ebenfalls im Sperrdruck: „Die Notwendigkeit, sich bei der Einordnung in Stadien auf die Fälle zu beschränken, die Tuberkelbazillen im Sputum nachweisen lassen, und die anderen unter die suspekten einzuordnen, ist für mich eine absolute petitio principii."

Wenn es Wolff-Eisner mit dieser Behauptung wirklich ernst ist, dann haben sämtliche medizinischen Autoritäten des In- und Auslandes, die erst im vergangenen Jahre die neue Stadieneinteilung der Lungentuberkulose festlegten, keine Ahnung von ihrer Genese und pathologischen Anatomie. Den Bazillenbefund im Sputum als Kriterium für die Diagnose der Tuberkulose und für ihre Einreihung in die Stadien hinzustellen, klingt gerade in unseren Tagen besonders befremdlich, in denen es wohl als erwiesen angesehen werden kann, dass der Tuberkelbazillus im Sputum nach Ziehl-Neelsen nicht nachweisbar zu sein braucht und das Tuberkulosevirus dennoch gleichzeitig in einer anderen Form als Splitter oder Granula im

Sputum vorhanden ist. Doch wenn Wolff-Eisner die Arbeiten von C. Spengler, Much, Wirths noch nicht anerkennt, so sollte er wissen, dass das Sputum Tuberkulöser, das selbst bei der subtilsten Untersuchung Tuberkelbazillen nicht auffinden lässt, relativ häufig nach Verimpfung auf Meerschweinchen infektiös wirkt.

Und schliesslich ist es doch eine bis zum Überdruss festgestellte Tatsache, dass auch im ausgesprochenen II. und III. und allerletzten tuberkulösen Stadium Tuberkelbazillen im Sputum nicht nachweisbar sein können.

Wolff-Eisner hält es für notwendig, die Diagnose der Tuberkulose von dem Tuberkelbazillennachweis abhängig zu machen, weil man nur auf diese Weise klare eindeutige Resultate über die Ergebnisse der Konjunktivalreaktion bekommt. Ich möchte nicht aus der Not eine Tugend machen und einem anderen Gedankengang Raum geben: Weil die Konjunktivalreaktion in der Regel bei noch geschlossenen Tuberkulosen versagte, deshalb müssen diese jetzt bei der Einordnung in Stadien ausgeschaltet werden, wenn anders der Wert der Konjunktivalreaktion bewiesen bleiben soll. Zum Beweis dafür, dass Wolff-Eisner seine Ansichten über die Genese und Diagnose der Tuberkulose tatsächlich innerhalb eines halben Jahres von Grund auf geändert hat, verweise ich auf seine eigenen Ausführungen auf Seite 5—7 der Monographie und empfehle sie allen, auch Herrn Wolff-Eisner selbst, zur aufmerksamen Durchsicht.

Es heisst da:

1. dass die Heilstätten nicht vergeblich errichtet worden, wenn aus ihnen nur die Lehre hervorgegangen wäre, dass die Heilbarkeit der Tuberkulose absolut an die **Früh**diagnose geknüpft ist;

2. dass man zur Erzielung besserer Erfolge genötigt war, die Diagnostik zu verbessern;

3. dass man von dem Standpunkt, die Aufnahme in die Heilstätten von dem Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum abhängig zu machen, fast allgemein abgekommen ist;

4. dass man erkennen lernte, dass **Tuberkulöse mit Bazillen im Sputum nicht die initialen Fälle vorstellen können;**

5. dass der Tuberkelbazillus auf keine Weise im Anfang der Erkrankung in die Aussenwelt gelangen kann;

6. dass eine ziemlich grosse Anzahl von Bazillen dazu gehört, um sie im Sputum bei der relativ groben mikroskopischen Untersuchung nachzuweisen;

7. dass bei der Stellung der **wichtigen Frühdiagnose der Nachweis der Tuberkelbazillen ausscheiden muss;**

8. dass darum die in der Monographie behandelten Methoden ((Konjunktivalreaktion) in erster Reihe für diesen diagnostischen Verlust einen Ersatz bieten sollen;

9. dass hingegen für die vorgeschrittenen Fälle von Tuberkulose kein Bedürfnis nach verfeinerten Methoden besteht, da das Ergebnis der physikalischen Untersuchung und des fast absolut regelmässig positiven Bazillenbefundes hier vollkommen ausreichend sind.

Stellt man diese in allen Punkten zutreffenden Ausführungen Wolff-Eisners seiner neuesten Auffassung gegenüber, dass klinisch Verdächtige ohne Tuberkelbazillen nur als Suspekte anzusehen und in die Stadieneinteilung nicht einzureihen sind, so steht man vor einer grotesken Metamorphose, die sich meiner festen Überzeugung nach lediglich den veränderten Umständen, d. h. der zwingenden Erkenntnis angepasst hat, dass die Konjunktivalreaktion für die Frühdiagnostik der Tuberkulose nur eine ganz untergeordnete Bedeutung hat.

Nunmehr kann ich den Einwand Wolff-Eisners, dass mein Material wegen des geringen Prozentsatzes positiver Sputumbefunde der Beweiskraft entbehre, kurz erledigen. Ich habe meine Fälle nach der Turban-Gerhardtschen (Kaiserl. Gesundheitsamt) Stadieneinteilung geordnet, die für die Heilstätte amtlich vorgeschrieben ist. Nach dieser gehören zum I. Stadium disseminierte auf kleine Bezirke eines Lappens beschränkte Herde. Dass bei solchem Befunde nur ganz ausnahmsweise Tuberkelbazillen nachweisbar sein können, versteht sich von selbst.

Zum II. Stadium ist die leichte, höchstens auf das Volumen eines Lappens oder die schwere, höchstens auf das Volumen eines halben Lappens ausgedehnte Erkrankung zu rechnen. Es entfallen also sowohl leichte Dämpfungen, die beiderseitig über die Schlüsselbeine bezw. über die Schultergräten oder einseitig über die 2. Rippe hinausgehen, als auch stärkere einseitige Dämpfungen bis zur 2. Rippe schon auf das II. Stadium. Auch in diesen Fällen, zu denen meist die infiltrierende Form der Lungentuberkulose gehört, wird der häufige negative Ausfall der Sputumuntersuchung den Kenner des pathologisch-anatomischen Bildes nicht überraschen.

Wenn übrigens bei meinem Material nicht die II. Stadien einer einzigen Tabelle, wie es Wolff-Eisner tut, sondern die II. Stadien aller Tabellen nach dem positiven Bazillenbefund zu-

sammengestellt werden, so sind es nicht 34 %, sondern etwa 45 %, die Tuberkelbazillen im Auswurf hatten. Dieser Prozentsatz erscheint in Anbetracht der Abgrenzung des II. Stadiums sogar recht hoch. Vielleicht wären auch noch einige Prozente positiver Bazillenbefunde hinzugekommen, wenn anstatt der mindestens dreimal zu verschiedenen Zeiten wiederholten Sputumuntersuchungen deren ein Dutzend vorgenommen wären, oder wenn ich die nötige Assistenz gehabt hätte, die Untersuchungen durch Homogenisieren und Zentrifugieren des Sputums eingehender zu gestalten. Dass mir aber dieses Eingeständnis den Vorwurf eines „ungenügend bearbeiteten Materials" seitens Wolff-Eisner eintragen könnte, habe ich nicht erwartet. Ich tröste mich mit der Anerkennung von anderer Seite und auch damit, dass die Verurteilung von seiten Wolff-Eisners wohl weniger meiner Arbeit als ihrem Ergebnis gilt. Übrigens hat Wolff-Eisner Grund, gerade in dieser Richtung mit Anklagen vorsichtig zu sein; er sagt z. B. auf Seite 7/8 der Entgegnung: „Für die Bedeutung der Konjunktivalreaktion als diagnostisches Hilfsmittel sprechen die Fälle, die wir mehrfach im Krankenhause gesehen haben, bei denen zuerst das positive Ergebnis der Konjunktivalreaktion einen Verdacht begründete, der nachträglich dann durch den Nachweis von Tuberkelbazillen seine Aufklärung fand." Ich meine, in diesen Fällen hätte eine genaue physikalische Untersuchung zum mindesten den Verdacht, und die sich anschliessende Sputumuntersuchung die sichere Diagnose der Tuberkulose herbeigeführt, ohne dass die Patienten der Einträufelung hätten unterzogen zu werden brauchen. Doch das nur nebenbei.

Wichtiger ist in jenem Satz das Geständnis, wie bescheiden Wolff-Eisner in der Anforderung an die diagnostische Leistung der Konjunktivalreaktion geworden ist. Nur weil offene Lungentuberkulosen, die durch die Sputumuntersuchung als solche erkannt werden konnten, sich auch durch die positive Konjunktivalreaktion anzeigen, deshalb ist ihre Bedeutung als Hilfsmittel für die Frühdiagnostik der Tuberkulose bewiesen?

In einem Punkt stimmt das Ergebnis meiner Arbeit ausser mit Wolff-Eisner auch mit anderen Autoren nicht überein. Wolff-Eisner gibt in seiner Monographie die Zahl der konjunktival Reagierenden im I. Stadium auf 80 %, im II. auf 60 % und im III. auf 20 % an. Ich habe ungefähr die gleichen Prozentsätze bei meinem Material gefunden, aber in der umgekehrten Reihenfolge, derart, dass im I. Stadium der Lungentuberkulose nur etwa

20%, aber im III. über 80% reagieren. Wolff-Eisner bestreitet die Richtigkeit meiner Zahlen mit dem Hinweis, dass die überwiegende Mehrzahl aller Autoren die Abnahme der positiven Konjunktivalreaktion mit dem Fortschreiten der Tuberkulose bestätigt haben. Bei der nicht mehr übersehbaren Zahl der Veröffentlichungen vermag ich jene Behauptung nicht auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Aber selbst zugegeben, dass dem in der Mehrheit so ist, so sind damit meine Ergebnisse noch keineswegs als unrichtig bewiesen. Ich erblicke vielmehr den Grund für die abweichenden Zahlen einzig und allein darin, dass die grosse Mehrzahl von Autoren Ärzte von allgemeinen Krankenhäusern sind, die ein von den Heilstätten ganz verschiedenes Tuberkulosematerial besitzen und zur Prüfung der Konjunktivalreaktion herangezogen haben.

In den allgemeinen Krankenhäusern sind im Gegensatz zur Lungenheilstätte die Initialfälle, d. h. das I. Stadium nach der Turban-Gerhardtschen Einteilung, kaum in grösserer Anzahl vorhanden, und die vorhandenen werden noch vielfach als Suspekte angesehen und rubriziert. Die Krankenhausärzte pflegen ferner ganz allgemein das I. Stadium weiter zu fassen und ihm nach älterer Einteilung auch noch die Fälle zuzurechnen, die der Heilstättenarzt nach der neuen Stadieneinteilung bereits dem II. Stadium einreihen muss. Eine ähnliche Verschiebung tritt zwischen II. und III. Stadium ein, so dass in den Krankenhäusern für das III. Stadium eigentlich nur noch jene kachektischen, ante exitum stehenden Phthisiker übrig bleiben, die wir kaum noch in die Heilstätte hineinbekommen. Letztere sind aber überhaupt nicht mehr reaktionsfähig und sollten von vorneherein ausscheiden, wo es sich um die Beurteilung einer Reaktionsmethode handelt; ich habe auch bei keinem Todeskandidaten die Einträufelung gemacht. Diese grossen Unterschiede in der Art und Beurteilung des Materials bedingen allein die verschiedenen Ergebnisse der Konjunktivalreaktion für die einzelnen Stadien.

Es kann dahingestellt bleiben, wo die Lungentuberkulose den Stadien nach richtiger eingeschätzt wird, ob im allgemeinen Krankenhaus oder in der Heilstätte, die tatsächlichen Ergebnisse der Prüfung der Konjunktivalreaktion werden dadurch nicht berührt, und für ein Material, das nach der Turban-Gerhardtschen Einteilung in Stadien eingeordnet ist, bleiben meine Zahlenergebnisse unbedingt richtig.

Das ist durch ähnlich umfangreiche Untersuchungen Bande-

liers bestätigt worden. Und ich selbst bin jetzt[1]) in der Lage, über weitere 300 Tuberkulosefälle hinsichtlich ihres Verhaltens zur Konjunktivalreaktion hier zu berichten.

Die gewonnenen Zahlen beziehen sich auf das seit April d. J. der Heilstätte Stadtwald zugegangene Krankenmaterial. Zunächst hatte ich die Konjunktivalprobe noch bei allen neu eintretenden Patienten, soweit sie augengesund waren, angestellt. Bald musste ich diese generelle Prüfung aber aufgeben und die konjunktivale Tuberkulinprobe auf die Fälle ohne Tuberkelbazillenbefund beschränken, weil gerade die offenen Tuberkulosen einerseits besonders stark und nachhaltig reagierten, andererseits eine Überempfindlichkeit der Konjunktiva zurückbehielten, die sie für die nachfolgende Tuberkulinbehandlung trotz längeren Wartens untauglich machte.

Die Technik der Konjunktivalreaktion war auch in diesen Fällen die frühere: Verwendung einer mindestens alle acht Tage frisch bereiteten Verdünnung von Alttuberkulin (Tuberculinum Kochi-Höchst a. M.), Einträufelung eines Tropfens einer 1 %igen Verdünnung in das rechte Auge und bei negativem Ausfall nach zwei Tagen Wiederholung der Einträufelung am linken Auge mit einem Tropfen einer 4 %igen Verdünnung. Gleichzeitig wurde in jedem Fall die kutane Tuberkulinprobe mit dem gleichen unverdünnten Tuberkulinpräparat angestellt.

Es wurden insgesamt konjunktival geprüft

62 dritte Stadien der Lungentuberkulose, davon 61 mit und 1 ohne Tuberkelbazillen im Sputum,

81 zweite Stadien der Lungentuberkulose, davon 29 mit und 52 ohne Tuberkelbazillen im Sputum,

138 erste Stadien der Lungentuberkulose, davon 7 mit und 129 ohne Tuberkelbazillen im Sputum,

19 Nichttuberkulöse bezw. nicht aktiv Tuberkulöse.

Für die Einreihung der einzelnen Fälle in die Turban-Gerhardtsche Stadieneinteilung war ausschliesslich der klinische Befund massgebend, nicht der Tuberkelbazillenbefund und auch nicht das Verhalten der Patienten zu der probatorischen subkutanen Tuberkulininjektion. Ich betone dies hier nochmals ausdrücklich, um etwaigen weiteren Missverständnissen Wolff-Eisners vorzubeugen. Liessen Anamnese und Befund differentialdiagnostische Zweifel hinsichtlich der Ätiologie der vorhandenen Lungenveränderungen be-

[1]) Bei der Korrektur.

stehen, so wurde der gleichzeitig positive Ausfall der Kutan- und Konjunktivalreaktion in den meisten Fällen als beweiskräftig für das Vorhandensein von Tuberkulose angesehen. Fiel eine der beiden Reaktionen negativ aus, so entschied die subkutane Tuberkulinprobe, aber wohlgemerkt zunächst nur über die Frage des Vorhandenseins oder Fehlens eines tuberkulösen Herdes im Körper des Geimpften. Die Beantwortung der weiteren Frage, wo bei positiver subkutaner Tuberkulinreaktion der Krankheitsherd steckt, und ob er aktiven oder inaktiven Charakters ist, erfolgte unter kritischer Abwägung der anamnestischen Daten, des physikalischen Befundes einschliesslich Röntgenuntersuchung und der klinischen Beobachtung vor, während und nach der Reaktion. Ich halte nach wie vor ein solches Vorgehen für das sicherste, wenn nicht allein sichere, um über Ätiologie und Charakter objektiv nachweisbarer Lungenveränderungen zum richtigen Urteil zu kommen. So wurden unter den 300 als tuberkulös-lungenkrank der Heilstätte Überwiesenen 19 Personen als überhaupt nicht tuberkulös bezw. nicht an aktiver Tuberkulose der Atmungswege leidend festgestellt und aus der Behandlung ausgeschieden.

Zu den Tuberkulinproben verhielten sich die 19 Patienten wie folgt:

Es deckte sich der negative Ausfall der an beiden Augen gemachten Einträufelung 7 mal mit einem für Tuberkulose ganz negativen klinischen Befund und negativer Kutanimpfung, 9 mal mit negativem Befund und negativem Ausfall der probatorischen Injektion von 10 mg Tuberkulin. Unter den letzteren 9 Patienten befanden sich 3, die eine kutane Spätreaktion zeigten und daraus auf das Vorhandensein latent-inaktiver Tuberkulose schliessen liessen. Das gleiche wurde in einem weiteren Fall angenommen, in dem Anamnese und Befund negativ, die Kutanimpfung positiv, die nur einmal gemachte Einträufelung negativ war und die Injektion von 10 mg Tuberkulin eine ganz geringe Temperatursteigerung ohne allgemeine Reaktionserscheinungen auslöste. Endlich fielen in 2 Fällen kutane und konjunktivale Tuberkulinproben positiv aus, während die subkutane Prüfung mit 10 mg ganz negativ blieb; zweifelhafte Anamnese und negativer Befund gaben den Ausschlag, auch diese Fälle als inaktive und des Heilverfahrens nicht bedürftig anzusehen. Danach bietet die positive Konjunktivalreaktion kein absolut sicheres Kriterium dafür, dass eine Aktivtuberkulose vorliegt.

Wir kommen zu der Zusammenstellung über das Verhalten der aktiven Tuberkuloseformen der drei Stadien zu der konjunktivalen Tuberkulinprobe.

Von den 62 **dritten** Stadien reagierten konjunktival

positiv auf die Einträufelung der 1 %igen Verdünnung am rechten Auge . . . . 50 = 80,65 %
positiv auf die Wiederholung der Einträufelung mit der 4 %igen Verdünnung am linken Auge . . . 11 = 17,75 %

positiv insgesamt auf die 1. und 2. Einträufelung 61 = 98,4 %
negativ auf die 1. und 2. Einträufelung . . . . . 1 = 1,6 %.

(Dieser eine Fall hatte Tuberkelbazillen im Sputum, lag prognostisch nicht ungünstig und reagierte kutan positiv.)

Von den 81 **zweiten** Stadien reagierten konjunktival

positiv auf die 1. Einträufelung . . . . 47 = 58,03 %
" " " 2. " . . . . 18 = 22,22 %

positiv insgesamt auf die 1. und 2. Einträufelung 65 = 80,25 %
negativ auf die 1. und 2. Einträufelung . . . . 16 = 19,75 %.

Unter den 138 ersten Stadien befanden sich 13 Patienten, bei denen die erste Einträufelung negativ ausfiel und die Wiederholung aus den verschiedensten Gründen nicht erfolgen konnte.

Von den **ersten** Stadien reagierten konjunktival

positiv auf die 1. Einträufelung (von 138 Patienten) 36 = 26,09 %
" " " 2. " (" 125 ") 27 = 21,60 %

positiv insgesamt auf die 1. und 2. Einträufelung (von 125 Patienten) . . . . 63 = 50,4 %
negativ auf die 1. und 2. Einträufelung (von 125 Patienten) . . . . 62 = 49,6 %.

Fassen wir das Ergebnis unter Abrundung der Prozentsätze zusammen, so ergibt sich, dass konjunktival positiv reagierten

	im I.	II.	III. Stadium
bei einmaliger Einträufelung (1 %)	26 %	58 %	80 %
bei Wiederholung der Einträufelung (4 %)	50 %	80 %	98 %.

Diese Prozentsätze sind durchweg, d. h. in allen drei Stadien, etwas höher als die früher von mir veröffentlichten. Auf die Gründe hierfür brauche ich nicht einzugehen, da der eigentliche springende Punkt der ganzen Frage ebenso markant hervortritt wie in dem Gesamtergebnis meiner früheren Feststellung. Er liegt in der Tatsache, dass mit fortschreitendem Stadium der Lungentuberkulose der Prozentsatz der positiven

konjunktivalen Reaktionen nicht fällt, sondern steigt. Für die Gewinnung dieses Ergebnisses bleibt allerdings Voraussetzung, dass die Initialfälle in das I. Stadium hineingerechnet und alle terminalen, d. h. überhaupt nicht mehr reaktionsfähigen Phthisiker vom III. Stadium ausgeschaltet werden.

Es erübrigt sich, auf Einzelheiten der neuen Versuchsreihe einzugehen, sie decken sich mit meinen früheren Darlegungen. Ich beschränke mich daher auf die Betonung des praktisch wichtigen Resultates.

1. Die diagnostische Sicherheit der Konjunktivalreaktion ist gering, wenn wir sie für die Praxis gebrauchen: im Initialstadium der Lungentuberkulose. Die konjunktivale Tuberkulinprobe führt, wie ich mich schon in der ersten Arbeit ausdrückte, selbst bei Wiederholung der Einträufelung „mindestens in jedem zweiten Initialfall zu einem diagnostischen non liquet". Das bestätigt neuerdings auch Krokiewicz[1]) an einem grossen Material, das bei konjunktivaler Prüfung im I. Stadium der Lungentuberkulose etwa 50%, bei einmaliger Instillation sogar 75% Versager aufwies. Die Übereinstimmung dieser Zahlenergebnisse mit den meinigen ist geradezu überraschend!

2. Die Konjunktivalreaktion wird annähernd zuverlässig, wenn wir sie entbehren können, nämlich im bakteriologisch feststellbaren Tuberkulosefall. **Danach bedeutet die Konjunktivalreaktion keine Verbesserung unseres diagnostischen Rüstzeuges im Kampfe gegen die Tuberkulose.**

Die Ergebnisse der kutanen und subkutanen Tuberkulinprobe sollen nur kurz gestreift werden.

Es reagierten kutan positiv

von den	62 dritten Stadien	58 = 93,55 %
„ „	81 zweiten „	78 = 96,30 %
„ „	138 ersten „	128 = 92,75 %.

Unter den dritten Stadien befanden sich 6, deren Reaktion nach dem Vorschlage v. Pirquets die Bezeichnung „kachektisch" verdient. Bemerkenswert und übereinstimmend mit meinen früheren Ergebnissen ist auch hier die Konstanz in der Häufigkeit der positiven Kutanreaktion — unabhängig von dem Stadium der Erkrankung. Ich betone dies hier, weil es einmal besonders für den spezifischen Charakter der Kutanreaktion spricht und dann im

1) Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 32.

schroffen Gegensatz zu dem Verhalten der Konjunktivalreaktion steht. Damit soll weder die Spezifität der Konjunktivalreaktion in Zweifel gezogen, noch die Superiorität der Kutanimpfung behauptet werden. Beide Methoden sind spezifisch, beide haben aber ihre grossen Nachteile: die kutane ist — wenigstens bei Erwachsenen — zu scharf, die konjunktivale zu unzuverlässig.

In denjenigen Tuberkulosefällen des I. Stadiums, in denen bei Divergenz der kutanen und konjunktivalen Proben auch noch die subkutane zur Anwendung kam, traten folgende interessante Kombinationen in Erscheinung:

Unter den Patienten, die schon auf die erste Einträufelung hin eine konjunktivale Reaktion gezeigt hatten, reagierten nach subkutaner Injektion von $^{2}/_{10}$ mg Tuberkulin zwei, von 1 mg zwei, von 5 mg einer und von 10 mg auch einer.

Unter den erst auf die zweite Einträufelung konjunktival Reagierenden war einer, der auf $^{2}/_{10}$ mg Tuberkulin subkutan reagierte, zwei, die auf 1 mg, und zwei, die auf 5 mg reagierten.

Endlich befanden sich unter denjenigen, die weder auf die erste noch auf die zweite Einträufelung reagiert hatten

1	mit	subkutaner	Reaktionsfähigkeit	auf $^{1}/_{50}$ mg
3	„	„	„	„ $^{1}/_{10}$ mg
8	„	„	„	„ $^{2}/_{10}$ mg
10	„	„	„	„ 1 mg
4	„	„	„	„ 2,5 mg
17	„	„	„	„ 5 mg
1	„	„	„	„ 10 mg.

Wir sehen also initiale Tuberkulosefälle, die konjunktival schon auf die erste Einträufelung reagieren, subkutan erst auf eine Tuberkulindosis von 5 und 10 mg reagieren, und umgekehrt sehen wir andere, die die erste und zweite Einträufelung reaktionslos vertragen und trotzdem schon bei subkutanen Dosen von Zehntelmilligrammen Tuberkulin in typischer Weise reagieren. Diese Gegenüberstellungen bilden einen weiteren Beleg für die von Wolff-Eisner geübte Überschätzung der Konjunktivalreaktion und Unterschätzung der subkutanen Tuberkulindiagnostik; sie belegen ferner meine obigen Ausführungen (cf. Seite 8).

Fügen wir zu alledem noch hinzu, dass klinisch Nichttuberkulöse, d. h. inaktiv Tuberkulöse, konjunktival positiv reagieren können, dass bei autoptisch festgestelltem Tuberkulosefreisein positive Konjunktivalreaktionen beobachtet sind, dass sie bei Gelenkrheumatismus, Typhus, Pneumonie, Karzinom besonders häufig vor-

kommen, so werden wir über die diagnostische Unzuverlässigkeit der Konjunktivalreaktion nicht mehr im Zweifel sein können.

Auch der prognostische Teil der Wolff-Eisnerschen Entgegnung erheischt noch einige Gegenvorstellungen.

Wolff-Eisner stellt fest, dass die prognostische Bedeutung der Reaktion verhältnismässig wenig Beachtung gefunden hat. Meines Erachtens ist das ganz natürlich. Die Prognostik ist eine weitergehende, verfeinerte, differenzierte Diagnostik, und eine Methode, die schon diagnostisch nicht viel und nichts Zuverlässiges leistet, wird in prognostischer Hinsicht noch mehr versagen müssen. Das ist auch durch meine Arbeit einwandsfrei nachgewiesen. Und was Wolff-Eisner dazu bemerkt, hat den festen Boden der Tatsachen verlassen und bewegt sich in gewagten Spekulationen.

Beweis: Wolff-Eisner sagt auf Seite 9 der Entgegnung in Sperrdruck: „Eine fehlende Konjunktivalreaktion ist für mich in der Mehrzahl der Fälle ein Zeichen einer fehlenden Aktivtuberkulose." Ich unterstreiche die Einschränkung „in der Mehrzahl der Fälle" und frage, was bedeutet sie in den anderen Fällen und wo liegt die Grenze?

In demselben Abschnitt versichert Wolff-Eisner, dass Fälle mit fehlender Konjunktivalreaktion, die eine schnelle oder fehlende Kutanreaktion zeigen, entweder als gesund oder als prognostisch ungünstig anzusehen sind. Gewiss eine famose Alternative! Doch kommt es nach Wolff-Eisner auch bisweilen vor, dass in derartig gelagerten Fällen die Differentialdiagnose zwischen klinischer Tuberkulosefreiheit und drittem Grad der Tuberkulose schwanken kann. Und diese Fälle sind für Wolff-Eisner noch besonders interessant. Es fehlt nur noch, dass die Konjunktivalreaktion für die Differentialdiagnose zwischen lebenden Gesunden und toten Tuberkulösen herangezogen wird!

Weiter! Wolff-Eisner schreibt auf Seite 9, Zeile 14: „Hätten seine (Roepkes) Fälle mit fehlender Konjunktivalreaktion Dauerreaktion (sc. kutane) aufgewiesen, so wären seine Fälle vollkommen klargestellt als abgelaufene, ausgeheilte latente oder in Ausheilung begriffene Tuberkulosen." Wolff-Eisner konstruiert hier also einen ursächlichen Zusammenhang zwischen „**fehlender** Konjunktivalreaktion" und „in **Ausheilung** begriffener Tuberkulosen". Was stellen letztere dar? Zweifellos doch noch aktive, aber prognostisch denkbar günstige Fälle! Und diese sollten mit einem Male keine konjunktivale Reaktions-

fähigkeit zeigen? Das ist doch gerade das schroffste Gegenteil von dem, was Wolff-Eisner in seiner Monographie Dutzende Male betont hat: dass der prognostisch günstige Tuberkulosefall sich durch starke, besonders starke, bei den klinisch Suspekten sogar durch die stärksten Konjunktivalreaktionen anzeigt. Bezeichnet doch Wolff-Eisner für die günstig verlaufenden Tuberkulosen des I. und II. Stadiums gerade die starke und mittelstarke Konjunktivalreaktion als den Normaltypus, als die spezifische Normalreaktion.

Auch diese Behauptungen Wolff-Eisners treffen aber in der Regel nicht zu. Ich habe die starken und stärksten Reaktionen vorwiegend in demjenigen Stadium der Lungentuberkulose gesehen, in dem von einer günstigen Prognose quoad sanationem überhaupt nicht mehr die Rede sein konnte. Und selbst quoad vitam prognostisch unbedingt ungünstige Fälle reagierten konjunktival noch prompt und stark. So befanden sich unter den 50 dritten Stadien, die schon auf die erste Einträufelung prompt reagierten, nicht weniger als 17, die eine absolut infauste Prognose boten, und unter den 11 auf die zweite Einträufelung konjunktival positiv Reagierenden waren es deren 6.

Nicht anders erscheint das Verhalten der 81 zweiten Stadien, wenn wir sie getrennt nach positivem und negativem Tuberkelbazillenbefund auf ihre konjunktivale Reaktionsfähigkeit ansehen.

Von den 29 zweiten Stadien **mit** Tuberkelbazillen reagierten konjunktival

positiv auf die Einträufelung der 1 %igen Verdünnung am rechten Auge	21 = 72,4 %
positiv auf die Wiederholung der Einträufelung (4 %ige Verdünnung) am linken Auge	4 = 13,8 %
insgesamt auf die 1. und 2. Einträufelung	25 = 86,2 %
negativ auf die 1. und 2. Einträufelung	4 = 13,8 %.

Von den 52 zweiten Stadien **ohne** Tuberkelbazillen reagierten konjunktival

positiv auf die 1. Einträufelung	26 = 50,00 %
„ „ „ 2. „	14 = 26,92 %
insgesamt auf die 1. und 2. Einträufelung	40 = 76,92 %
negativ auf die 1. und 2. Einträufelung	12 = 23,08 %.

Dass die von mir dem zweiten Stadium zugerechneten Kranken Träger einer Aktivtuberkulose sind, wird mir vielleicht auch Wolff-Eisner zugeben. Wenn nicht, so wird er mir doch darin zustimmen müssen, dass ein zweites Stadium mit Tuberkelbazillen im Sputum im allgemeinen prognostisch ungünstiger zu beurteilen ist

als ein zweites Stadium ohne Bazillen. Dann besagt die obige Trennung folgendes: Der Prozentsatz der positiven Konjunktivalreaktionen überwiegt in der prognostisch ungünstigeren Gruppe, der Prozentsatz der negativen aber in der Gruppe der prognostisch günstiger liegenden Fälle. Damit ist das Gegenteil von dem bewiesen, was Wolff-Eisner behauptet.

Weiter sehen wir innerhalb des Kreises der konjunktival positiv Reagierenden graduelle Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit je nach dem Bazillenbefund. Unter den Patienten mit Tuberkelbazillen ist der Prozentsatz der auf die erste Einträufelung, also prompt Reagierenden erheblich höher (72 %) als unter den Kranken ohne Tuberkelbazillen im Sputum (50 %); dahingegen überwiegen die erst auf die zweite Einträufelung Reagierenden, d. h. die Patienten mit geringerer oder herabgesetzter konjunktivaler Reaktionsfähigkeit, in der Gruppe des bazillenfreien zweiten Stadiums. Also: Tuberkulöse mit ungünstigerer Prognose zeigen prompter konjunktivale Reaktionsfähigkeit — und umgekehrt: Tuberkulöse mit günstigerer Prognose zeigen herabgesetzte Reaktionsfähigkeit. Auch das ist das Gegenteil der Wolff-Eisnerschen Lehre, die, wenn sie in die Praxis umgesetzt werden würde, die Beurteilung des einzelnen Tuberkulosefalles und der therapeutischen Tuberkulosefragen überhaupt am denkbar verkehrtesten Ende anpacken lassen würde.

Zusammenfassend möchte ich sagen: meine früheren vergleichenden Untersuchungen über die kutane, konjunktivale und subkutane Tuberkulinprobe werden durch die Wolff-Eisnersche Entgegnung in ihren Ergebnissen nicht im geringsten erschüttert. Was insbesondere die Konjunktivalreaktion anbetrifft, so hat sich das über sie Gesagte auch durch weitere 300 Untersuchungen in allem bestätigt.

Dahingegen hat Wolff-Eisner in seiner Entgegnung neue Ansichten entwickelt, die in den massgebenden Punkten von dem erst vor einem halben Jahr in der Monographie vertretenen Standpunkt grundverschieden sind. Der ursprünglich als Frühdiagnostikum κατ' ἐξοχήν verkündeten Konjunktivalreaktion ist die praktisch bedeutungslose Rolle eines nicht einmal absolut zuverlässigen Diagnostikums für offene bazilläre Tuberkulose zugefallen. Und der ursprünglich fast noch mehr betonte prognostische Wert der Konjunktivalreaktion ist, was Aktionsradius und Sicherheit anbetrifft, zur völligen Bedeutungslosigkeit zusammengeschrumpft. Das können und müssen wir aus Wolff-Eisners Entgegnung herauslesen, wenn wir sie seiner Monographie

gegenüberstellen! Und wenn diese Feststellung dazu beitragen sollte, dass die Konjunktivalreaktion noch schneller in der Versenkung verschwindet, als es ohnehin der Fall zu sein scheint, so wäre es ein Gewinn. Denn die Stimmen werden immer lauter, die die Ungefährlichkeit der Konjunktivalreaktion nicht bestätigen wollen. So schreiben auch wieder Wiens und Günther: „Schliesslich haben wir auch mit einwandsfreien Präparaten gelegentlich derartig schwere Augenveränderungen bekommen, dass das Mass dessen, was der Arzt, zumal in der Privatpraxis, verantworten könnte, bei weitem überschritten ist“ [1]) [2]).

Man braucht keine Prophetengabe zu besitzen, aber diagnostische Unsicherheit, prognostische Wertlosigkeit und dazu noch ein gewisser Grad von Gefährlichkeit — das sind Eigenschaften, die „die von Wolff-Eisner laut und andauernd gepriesene Konjunktivalreaktion“ in der Praxis nicht aufkommen lassen werden.

---

1) Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 36.

2) Anmerkung bei der Korrektur. Noch dringender warnt in allerjüngster Zeit Schrumpf vor der Anstellung der Konjunktivalreaktion auf Grund von zwei äusserst traurigen Beobachtungen: In beiden Fällen handelte es sich um sicher gesunde (ophthalmoskopisch gesund befundene) Augen, in beiden wurde ein Tropfen einer 1%igen Alttuberkulinlösung angewandt und in beiden sind sicher dauernde, das Sehvermögen fast ganz aufhebende Schädigungen zurückgeblieben. Schrumpf vergleicht die Gefahren der Ophthalmoreaktion mit denen des Chloroforms und empfiehlt, da auch die mit allen Vorsichtsmassregeln angestellte Ophthalmoreaktion zu dauernden schweren Schädigungen des Auges führen kann, sie mit grosser Vorsicht anzuwenden und die Patienten vorher auf die damit eventuell verbundenen Gefahren aufmerksam zu machen. (Münch. med. Wochenschr. Nr. 48. 1908.)

Beiträge zur perkutanen Tuberkulinreaktion nach Moro.

Von

Friedrich Wetzell.

Moro berichtet in Nr. 5 der „Münchener med. Wochenschrift" 1908 über eine neue „perkutane" Tuberkulinreaktion, die sich prinzipiell von den Tuberkulinreaktionen nach v. Pirquet und Wolff-Eisner nicht unterscheidet und deshalb diesen an die Seite zu stellen ist. Moro ging von der Überlegung aus, dass gewisse tuberkulöse Hautveränderungen und die Phlyktänen des Auges wohl als spezifische Überempfindlichkeitserscheinungen des Integuments aufzufassen seien und sich künstlich erzeugen lassen müssten durch blosses Auftragen des Toxins auf die Haut ohne Verletzung der oberflächlichen Hautschichten. Die Versuche, welche Moro zum Studium der Pathogenese der tuberkulösen Hautveränderungen unmittelbar im Anschluss an die erste Mitteilung v. Pirquets vornahm, schon bevor ihm die Wolff-Eisnersche Ophthalmoreaktion bekannt war, liessen ihn bald erkennen, dass die nach Einreibung einer Tuberkulinsalbe auftretende „perkutane" Reaktion nicht nur theoretisches Interesse verdient, sondern auch ein praktisch-diagnostisch wertvolles Mittel zur frühzeitigen Erkennung der Tuberkulose ist, da gewisse Hautveränderungen nur bei tuberkulösen Individuen auftreten, während Gesunde keine Reaktion zeigen.

Die ersten Erfolge Moros mit der Salbenreaktion bei 93 tuberkulösen und nicht tuberkulösen Kindern zwischen dem 1. und 13. Lebensjahre scheinen zu zeigen, dass die perkutane Tuberkulinreaktion den beiden anderen lokalen Methoden an Zuverlässigkeit wenigstens nicht nachsteht, dass sie vor der Ophthalmoreaktion den grossen Vorzug hat, niemals zu einer Belästigung oder gar Schädi-

gung des Patienten zu führen, und dass sie einfacher zu handhaben ist als die v. Pirquetsche Impfung. Ich unternahm es deshalb, von Herrn Prof. Arneth aufgefordert, die Salbenreaktion an dem gesamten Krankenmateriale der inneren Abteilung des städtischen Clemenshospitals in Münster (Westf.) nachzuprüfen.

In der Technik hielt ich mich genau an die Vorschriften Moros, nur wählte ich als Inunktionsstelle nicht, wie dies Moro angibt, die Bauchhaut knapp unterhalb des Schwertfortsatzes, sondern, der leichteren Zugänglichkeit halber, die Haut der Beugeseite des Vorderarmes dicht unterhalb der Ellenbeuge, weil in dieser Gegend ebenfalls eine ziemlich grosse Fläche gänzlich frei von Haaren ist und ich auch bei unreiner Haut immer eine Stelle finden konnte, die keine störenden Veränderungen aufwies. Die zur Einreibung benutzte Salbe bestand aus 5 ccm Alttuberkulin (Koch) und 5 g Lanolinanhydricum. Da 5 ccm Tuberkulin nicht 5, sondern beinahe 6 g wiegen, war die Salbe nicht genau 50 %, wie Moro angibt, sondern annähernd 55 %.

Als negativ wurde die Reaktion aufgefasst, wenn sich im Verlaufe der mindestens einwöchentlichen Beobachtungszeit keine Veränderungen zeigten, der positive Ausfall bestand in dem Auftreten von Entzündungserscheinungen am Orte der Einreibung, welche Moro folgendermassen beschreibt und nach ihrer Stärke und ihrem Verlauf in drei Grade einteilt.

„1. Schwache Reaktion: Am Orte der Einreibung erscheinen nach 24—48 Stunden, selten später, ganz vereinzelte (1 bis ca. 10) und einzelstehende, zumeist deutlich gerötete, selten unscheinbar blasse Knötchen, deren Durchmesser 1—2 mm beträgt. Zumeist verschwinden diese Effloreszenzen schon nach wenigen Tagen, ohne jemals einen Juckreiz erzeugt zu haben.

2. Mittelstarke Reaktion: Am Orte der Einreibung schiessen meist schon im Verlaufe der ersten 24 Stunden sehr zahlreiche (bis 100 und mehr) miliare oder grössere (bis 3 mm im Durchmesser haltende) rote Knötchen auf. Die Haut in der Umgebung der Effloreszenzen ist mässig gerötet. Die Reaktion bleibt auf die Inunktionsstelle beschränkt und pflegt anfangs von leichtem Juckreiz begleitet zu sein; sie bleibt mehrere Tage unverändert bestehen und blasst erst allmählich ab.

3. Starke Reaktion: Am Orte der Einreibung erscheinen meist schon nach wenigen Stunden sehr zahlreiche (bis 100 und mehr) grössere rote Knötchen auf entzündeter Basis. Die Dermatitis geht stets mit Juckreiz einher. Manche Effloreszenzen zeigen Exsudation und können im Durchmesser 5—8 mm erreichen. Der Ausschlag ist

nicht auf die Einreibungsstelle beschränkt, sondern breitet sich auch auf die nächste Umgebung aus. Nach einigen Tagen trocknen die papulösen Effloreszenzen und schuppen. Nach zwei Wochen ist ausser einer bräunlichen Pigmentation an der Haut nichts mehr zu bemerken."

Es ist klar, dass mit diesen drei Typen die Verlaufsweise nicht erschöpfend gekennzeichnet sein kann, denn obwohl die Reaktionserscheinungen so charakteristisch sind, dass sie sich von anderweitigen Veränderungen der Haut bei einiger Übung immer sicher unterscheiden lassen, so gibt es doch hinsichtlich der Zahl und Grösse der Effloreszenzen und der Zeit ihres Erscheinens und Verschwindens ungezählte Variationen, die ineinander übergehen. Die Beurteilung, ob eine Reaktion dem 2. oder 3. Grad zuzuzählen sei, war daher oft recht schwierig. Auch in langsam sich entwickelnden Papeln sah ich es oft noch zur Exsudation kommen, so dass ich diese nicht als Charakteristikum der lebhaftesten Reaktionsform auffassen kann; viel bezeichnender für die Reaktion des 3. Grades erscheint mir die Ausbreitung der Entzündung über die Grenzen der Einreibungsflächen hinaus und die diffuse Entzündung der ganzen Haut. Bei den Reaktionen 2. und 3. Grades konnte ich bei seitlicher Beleuchtung oft schon nach 4 Stunden einen positiven Ausfall der Reaktion erkennen, deutlichere Erhebungen der Haut zeigten sich erst nach weiteren 2 Stunden.

Über leichten Juckreiz klagten mir nur sehr wenige Patienten, viele wurden überhaupt erst durch mich auf das Bestehen der Reaktionserscheinungen aufmerksam gemacht.

Durch die Mitteilungen Wolff-Eisners[1]) über die Ohthalmo- und Kutanreaktion aufmerksam gemacht, richtete ich mein besonderes Augenmerk auf die Form der „Schnellreaktion", die wegen ihres rapiden Ablaufs leicht übersehen werden soll. Nach der Meinung Wolff-Eisner tritt diese prognostisch ungünstige Reaktionsform in den meisten Fällen von Tuberkulose des 3. Stadiums (Turban) auf, welche in den Statistiken als nicht reagierend geführt werden. Leider konnte ich aber diese Reaktionsform nicht sicher feststellen. Zwei Patienten, die ich abends um 6 Uhr eingerieben hatte und die morgens bei der Visite keine Reaktionserscheinungen zeigten, behaupteten, sie hätten beim Erwachen an der Einreibungsstelle Entzündungserscheinungen gesehen, ich glaube aber nicht, dass diesen Angaben Wert beizumessen ist. In dem einen Falle handelt es sich

[1]) Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. A. Stubers Verlag, Würzburg 1908. (S. 117.)

um einen 54 jährigen, kachektischen Mann aus tuberkulöser Familie, der 21 Tage später starb und dessen Sektion eine Lungentuberkulose im 2. Stadium und beginnende Darmtuberkulose ergab. Der andere Fall dagegen betraf eine kräftige, 19 jährige Patientin mit entzündlichen Adnexerscheinungen nach einer Geburt, deren Anamnese und klinische Untersuchung keinen Verdacht auf Tuberkulose aufkommen liess, und die nach vier Wochen geheilt entlassen wurde.

Bei keinem Patienten wurden Allgemeinerscheinungen beobachtet, die sich mit Sicherheit auf das Tuberkulin zurückführen liessen, es ist aber klar, dass es gelegentlich zu geringen Temperatursteigerungen kommen kann, da ebenso wie bei der subkutanen Tuberkulininjektion dem Körper kleine Tuberkulinmengen einverleibt werden, nur sind die zur Resorption gelangenden Mengen so gering, dass die allgemeinen Reaktionserscheinungen gewöhnlich übersehen werden. Wolff-Eisner[1]) konnte sie durch zweistündliche Temperaturmessungen feststellen bei einem Kranken, der konjunktival deutlich positiv, kutan aber schwach reagierte. Die gleichen Befunde erhoben Lemaire, Burnet, Kraemer u. a., doch sind diese Allgemeinerscheinungen nur von theoretischem Interesse, indem sie beweisen, dass es zu einer Beteiligung des ganzen Organismus an der Reaktion kommen kann.

Klinische Untersuchungen.

Ich gehe nunmehr im folgenden dazu über, die wenigen bisher veröffentlichten klinischen Untersuchungen mit der Moroschen Salbenreaktion zu behandeln.

Moro fasst seine Resultate in folgender Tabelle zusammen:

	Zahl der Fälle	Ergebnisse der perkutanen Probe mit Tuberkulin	Ergebnisse der kutanen Impfung mit Tuberkulin
Manifeste Tuberkulose	16	positiv 12 negativ 4	positiv 14 negativ 2
Skrofulose	7	positiv 6 negativ 1	positiv 6 negativ 1
Verdacht auf Tuberkulose	20	positiv 12 negativ 8	positiv 12 negativ 8
Kein Verdacht auf Tuberkulose	25	positiv 3 negativ 22	positiv 8 negativ 17

[1]) Wolff-Eisner, l. c. S. 72.

In den beiden Fällen von manifester Tuberkulose, wo die Salbenreaktion negativ und die Impfung positiv war, handelte es sich um schwer kachektische Kinder. In diesem früheren Versagen der perkutanen Reaktion ist kein Nachteil der Methode zu sehen, denn hier ist die Diagnose stets ohne weiteres klar. Der Vorteil der perkutanen Reaktion gegenüber der v. Pirquetschen Impfung, dass sie bei klinisch auf Tuberkulose nicht verdächtigen Kindern seltener positiv ausfällt als diese, hat sich bei den Nachprüfungen von Heinemann und Emmerich an Erwachsenen nicht vollständig bewährt.

In einer weiteren Gruppe von 25 Kindern, bei denen die kutane Impfung zum Vergleich nicht vorgenommen wurde, fand Moro die Salbenreaktion bei 21 tuberkulosefreien Kindern stets negativ, bei 4 tuberkulösen Kindern positiv.

Heinemann[1]) verglich an 66 Erwachsenen die Salbenreaktion mit der Konjunktivalreaktion.

	Konjunktivalreaktion		Salbenreaktion	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Tuberkulöse I. Stadium	5	3	7	1
II. Stadium	12	0	11	1
III. Stadium	1	3	1	3
Suspekte	10	7	16	1
Nicht suspekte	6	19	8	17

Wie Heinemann selber hervorhebt, ist dieser Vergleich nicht einwandsfrei, da die Salbereaktion 3 Wochen nach der Konjunktivalreaktion vorgenommen wurde, und, wie an anderer Stelle noch ausführlicher besprochen werden soll, manche Menschen unter dem Einfluss geringer Tuberkulinmengen eine Überempfindlichkeit erwerben, welche auch bei Gesunden jede weitere lokale Reaktion positiv ausfallen lässt, auch wenn das Tuberkulin an einer anderen Körperstelle appliziert wird. Einen Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liefert folgende Beobachtung: Heinemann sah bei einem Patienten mit Lues cerebri, der auf Tuberkulose nicht verdächtig war und der auf die erste Konjunktivalreaktion negativ reagiert hatte, eine Konjunktivitis an dem instillierten Auge auftreten, als drei Wochen später die Inunktion der Tuberkulinsalbe vorgenommen

[1]) Heinemann, Münch. med. Wochenschr. Nr. 11. 1908.

wurde. Ebenso erklärt sich das von Heinemann beobachtete Aufflackern der vollständig abgeklungenen Salbenreaktion bei Vornahme der Ophthalmoreaktion.

Ich zweifle aber, ob diese Erklärung für alle Fälle von suspekten und nicht suspekten Patienten zutreffend ist, welche positive Salben- und negative Konjunktivalreaktion zeigten, denn auch Emmerich sah die Salbenreaktion häufiger positiv ausfallen, als dies den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen mit der Konjunktivalreaktion entspricht, und mir lieferte die Salbenreaktion bei Erwachsenen ähnliche Werte, wie dies von der v. Pirquetschen Probe beschrieben wird, d. h. sie fiel auch bei der Mehrzahl der Gesunden positiv aus.

Ausserdem prüfte Heinemann die Salbenreaktion bei 108 Patienten, die vorher noch nicht mit Tuberkulin in Berührung gekommen waren.

	Untersucht	positiv	negativ
Tuberkulöse I. Stadium	10	9	1
II. Stadium	6	5	1
III. Stadium	4	0	4
Suspekte	17	15	2
Nicht suspekte	71	12	59

Während in der ersten Beobachtungsreihe von den auf Tuberkulose nicht verdächtigen Patienten 34 % positiv reagierten, sind es hier nur noch 18 %, doch erscheint mir auch dieser Prozentsatz noch zu hoch, als dass er durch die Mangelhaftigkeit unserer klinischen Untersuchungsmethoden hinreichend erklärt werden könnte.

Ähnliche Resultate erzielte Emmerich[1]), der an 121 Erwachsenen die Salbenreaktion mit der v. Pirquetschen Impfung verglich, beide Reaktionen wurden aber gleichzeitig vorgenommen. Emmerich konnte die Erfahrungen, die Moro schon an Kindern gemacht hate, im wesentlichen bestätigen, nämlich dass die Salbenreaktion bei vorgeschrittener Tuberkulose früher versagt als die v. Pirquetsche Reaktion, während in den initialen und terminalen Stadien die beiden Methoden ziemlich gleiche Werte liefern. Bei klinisch Gesunden ergab sich ebenfalls übereinstimmend mit Moros Erfahrungen eine Differenz zu ungunsten der v. Pirquetschen Methode, indem diese bei klinisch nicht Suspekten in 73 % positive

1) Emmerich, Münch. med. Wochenschr. Nr. 20. 1908.

Resultate lieferte, während die Salbenreaktion nur in 32 % der Fälle positiv ausfiel. Auffallend ist die grosse Übereinstimmung mit Heinemann, der in der ersten Gruppe, wo die Salbenreaktion drei Wochen nach der Konjunktivalreaktion angestellt wurde, die Salbenreaktion in 34 % der Fälle positiv verlaufen sah.

Emmerich glaubt, dass die von Heinemann beobachtete gegenseitige Störung der beiden Reaktionen auch bei gleichzeitiger Vornahme der Reaktionen statfindet, er sah nämlich die Salbenreaktion bedeutend stärker ausfallen, wenn aus irgend einem Grunde einmal die v. Pirquetsche Impfung weggelassen wurde, und umgekehrt sah er die bereits abgeblassten Impfpapeln wieder aufflammen, wenn an einer anderen Körperstelle eine erneute Inunktion vorgenommen wurde.

	Zahl der Fälle	Salbenreaktion		Kutanreaktion	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Manifeste Tuberkul. I. Stadium	10	9	1	10	—
II. Stadium	16	6	10	9	7
III. Stadium	5	—	5	—	5
Verdacht auf Tuberkulose	30	25	5	29	1
Kein Verdacht auf Tuberkulose	60	19	41	44	16

Um diese Fehlerquelle auszuschalten, beschränkte sich Emmerich in einer zweiten Gruppe seiner Untersuchungen, die sich ebenfalls auf 120 Fälle erstreckt, nur auf die Salbenreaktion. Aber auch hier sah er bei klinisch nicht verdächtigen Patienten in 33 % der Fälle die Reaktion positiv verlaufen, diesmal im Gegensatz zu Heinemann, der in der zweiten Gruppe seiner Untersuchungen bei Gesunden nur 18 % positive Reaktionen sah.

	Zahl der Fälle	Salbenreaktion	
		positiv	negativ
Manifeste Tuberkulöse I. Stadium	9	9	—
II. Stadium	6	—	6
Verdacht auf Tuberkulose	21	15	6
Kein Verdacht auf Tuberkulose	84	28	56

Höchst überraschend und bei den beiden anderen Methoden von Wolff-Eisner und von v. Pirquet in dem Masse wohl noch nie beobachtet ist das Versagen der Salbenreaktion im II. Stadium der Tuberkulose. Die Ursache ist wahrscheinlich eine zufällige unglückliche Auswahl der Fälle, wahrscheinlich handelte es sich um anämische oder kachektische Patienten. Emmerich kommt zu dem Schluss, dass die Salbenreaktion „zu diagnostischen Zwecken bei Erwachsenen nur in beschränktem Masse zu verwerten ist."

Noch weit ungünstiger sind die Ergebnisse meiner eigenen Nachuntersuchungen, die ich an insgesamt 221 Patienten vornahm. Wie sich von vornherein nach den Erfahrungen mit den beiden anderen Methoden, namentlich der v. Pirquetschen Probe erwarten liess, zeigten die Kinder ein gänzlich anderes Verhalten als die Erwachsenen, sie werden deshalb in einer zweiten Gruppe gesondert betrachtet.

	Zahl der Untersuchten	positiv	negativ
Manifeste Tuberkulöse I. Stadium	6	5	1
II. Stadium	10	8	2
III. Stadium	9	3	6
Verdacht auf Tuberkulose	13	11	2
Kein Verdacht auf Tuberkulose	102	71	31

In allen drei Stadien der Tuberkulose habe ich die gleichen Befunde wie Moro, Heinemann und, mit Ausnahme des II. Stadiums, auch wie Emmerich erhalten. In den beiden ersten Stadien war die Reaktion immer positiv, wenn die Patienten nicht durch Hämoptoe oder andere komplizierende Krankheiten geschwächt waren. Der nicht reagierende im I. Stadium litt z. B. an schwerer Leukämie, die beiden Patienten mit Tuberkulose im II. Stadium waren Frauen im Alter von 75 und 81 Jahren, hier war wahrscheinlich die allgemeine senile Atrophie und besonders die Atrophie der Haut die Ursache für den negativen Ausfall der Reaktion. Im III. Stadium dagegen zeigte sich die negative Reaktion als eine Ausnahme. Dieses eigentümliche Verhalten wurde auch bei den beiden anderen Methoden von fast allen Untersuchern übereinstimmend beobachtet und soll im theoretischen Teil dieser Arbeit noch eingehend besprochen werden.

Da nun von der starken Reaktion des Tuberkulösen im I. Stadium bis zur Nichtreaktion des Kachektischen alle Zwischenstufen vorhanden sein müssen und wohl auch regelmässig auftreten, so muss es bei Tuberkulösen auch schwache, prognostisch ungünstige Reaktionen geben. Obwohl ich von vornherein mein Augenmerk auf solche torpide Reaktionsformen gerichtet hatte, war es mir nicht möglich, sie mit Sicherheit abzugrenzen, da ich auch bei Gesunden alle möglichen Verlaufsarten sah. Interessant war mir in dieser Richtung folgender Fall:

Ein junger, ausserordentlich kräftiger, blühend aussehender Mann kam wegen unbestimmter Klagen in das Krankenhaus. Die Untersuchung der Lungen ergab keinen sicheren Befund, im Sputum aber fanden sich zu meiner Überraschung reichlich Tuberkelbazillen. Nach den theoretischen Anschauungen erwartete ich bei diesem Patienten eine ausserordentlich kräftige Reaktion und war erstaunt, als erst im Laufe des zweiten Tages vereinzelte, ziemlich grosse Papeln auftraten, die schon nach vier Tagen wieder vollständig verschwunden waren. Der seitherige Verlauf der Krankheit entsprach dieser schwachen Reaktion. Der Patient hat dauernd leicht febrile und subfebrile Temperaturen, er zeigt eine erhebliche Abnahme des Körpergewichts und befindet sich subjektiv schlecht. In der rechten Lungenspitze hat sich eine deutlich nachweisbare Infiltration entwickelt.

Wie aus der beigefügten Alterstabelle hervorgeht, fand ich die Mehrzahl der negativen Reaktionen in der Gruppe der Gesunden bei alten Leuten mit atrophischer Haut, die sich auch allgemein in schlechtem Ernährungszustande befanden. Ich glaube, dass hier der negative Ausfall der Reaktion auf das Alter zurückzuführen ist. Auch schliesse ich mich der Ansicht an, die bei Phthisikern im III. Stadium die negative Reaktion weniger als eine direkte Folge der lange dauernden Krankheit und der damit verbundenen Gewöhnung an die tuberkulösen Toxine, als vielmehr als eine Folge der allgemeinen Schwäche und Erschöpfung betrachtet.

Alter	Zahl der Untersuchten		positive Reaktionen
	nicht Tb. verdächtig	Tb. verdächtig	
14—20 Jahre	24	4	66 %
20—30 „	11	1	92 %
30—40 „	12	2	86 %
40—50 „	15	3	83 %
50—60 „	17	3	75 %
60—70 „	10	3	67 %
70 „	10	—	40 %

Eine wesentliche Differenz der Resultate gegenüber Heinemann und Emmerich zeigt sich in den beiden anderen Gruppen meiner Untersuchten. Ich verzichte aber auf eine vergleichende Besprechung meiner Resultate bei auf Tuberkulose verdächtigen Patienten, weil bei Aufstellung dieser Gruppe die subjektive Auffassung des Untersuchers zu sehr zur Geltung kommt.

Während Heinemann bei 18 % der klinisch nicht verdächtigen Patienten positive Reaktion sah und Emmerich bei 32 %, fand ich in 70 % positiven Ausfall der Reaktion. Ich glaube nicht, dass diese erheblichen Differenzen auf irgendwelche Verschiedenheiten in der Technik oder in der Beurteilung der Reaktionserscheinungen zurückzuführen sind, da alle Nachuntersuchungen direkt auf die erste Veröffentlichung Moros zurückgreifen, auch wurde von allen Untersuchern das Kochsche Alttuberkulin angewandt. Ich musste vielmehr die Ursachen in der Methode der Reaktion selbst suchen und bin zu der Ansicht gekommen, dass in dieser grossen Verschiedenheit der Resultate die schlechte Dosierbarkeit des Tuberkulins bei der perkutanen Applikation zum Ausdruck kommt.

Am genauesten ist die Dosierung bei der Ophthalmoreaktion, da ein Tropfen von ziemlich konstanter Grösse ist und in einer Lösung die wirksame Substanz mathematisch gleichmässig verteilt ist, während bei der Salbe die Verteilung an Gleichmässigkeit wohl immer zu wünschen übrig lässt. Bei längerem Stehen kommt es sogar zu einer Abscheidung des Tuberkulins. Noch grössere Verschiedenheiten bringen die Resorptionsverhältnisse mit sich, die wohl ebenfalls bei der konjunktivalen Applikation des Tuberkulins am konstantesten sind. Kraemer[1]) schreibt darüber in seiner Dissertation: „In erster Linie schien es mir dabei auf die zur Resorption in der Konjunktiva gelangende Tuberkulinmenge anzukommen. Dieselbe kann stets nur ein kleiner Bruchteil der in dem eingebrachten Tropfen enthaltenen Menge sein. Sie ist abhängig von der Konzentration der zur Einträufelung benutzten Lösung, von der Dauer des Vorhandenseins derselben im Konjunktivalsack, somit also auch von der individuell verschiedenen Stärke der Tränensekretion und des Lidschlags und schliesslich auch von der sich ganz der Berechnung entziehenden und sicher oft sehr verschiedenen Resorptionskraft der Konjunktiva. Der erste Punkt ist von Anfang an Gegenstand der allgemeinen Nachforschung gewesen, die letzten sind, da die Kontrolle derselben nicht in unserer Hand steht, kaum je ein-

1) Kraemer, Die Ophthalmoreaktion als Hilfsmittel zur Diagnose chirurgischer Tuberkulose. Diss. Strassburg 1908.

gehender besprochen worden. Gerade sie sind vielleicht ein nicht unwesentlicher Grund für manche Fehlresultate bei der mit der Reaktion gemachten Erfahrungen."

Viel grössere individuelle Verschiedenheiten bestehen sicher in der Resorption bei der perkutanen Applikation des Tuberkulins, sie hängt ab

1. von dem kaum kontrollierbaren Druck, unter dem die Einreibung vorgenommen wird,
2. von der Dicke der Epidermis und von der Zahl und Grösse der Poren, durch welche die Salbe in die tieferen Schichten eindringt,
3. von dem Saftreichtum der Haut.

Diese drei Faktoren sind jedenfalls an verschiedenen Körperstellen und individuell ausserordentlich verschieden. Bei der kutanen Impfung kommt Punkt 1 kaum und Punkt 2 überhaupt nicht in Betracht. Die Morosche Methode steht also an Exaktheit hinter den beiden anderen zurück. Eine gute Illustration zur Bedeutung der Dicke der Epidermis liefert eine Beobachtung, die ich an mir selber machte. Obwohl ich alle Patienten mit dem rechten Zeigefinger einrieb, beobachtete ich hier niemals eine Veränderung, dagegen sah ich positive Reaktion bei mir bereits fünf Stunden nach der Einreibung am Unterarm.

Ein weiterer Fehler der Moroschen Reaktion in ihrer seitherigen Gestalt liegt vielleicht in einer, wenigstens für Erwachsene, unglücklich gewählten Konzentration der Salbe. Wie ich an anderer Stelle näher begründen werde, glaube ich, dass man experimentell die Konzentration der Salbe so einstellen kann, dass sich die Reaktion ebenso wie die Ophthalmoreaktion nur auf die Fälle von aktiver Tuberkulose beschränkt und nicht auch, wie die v. Pirquetsche Impfung, latente oder ausgeheilte tuberkulöse Herde anzeigt. Ich möchte also vorschlagen, ebenso wie dies bei der Ophthalmoreaktion geschehen ist, auch bei der Salbenreaktion in der Konzentration des Tuberkulins bedeutend herunter zu gehen, vielleicht vorläufig auf die Hälfte.

Der Vollständigkeit halber will ich erwähnen, dass ausser fünf Tuberkulösen im III. Stadium und einem Tuberkulösen im II. Stadium zwei auf Tuberkulose nicht verdächtige Patienten zur Sektion kamen, die positiv reagiert hatten. In den beiden letzteren Fällen fanden sich platte, fibröse Schwielen in der rechten Lungenspitze. Veränderungen der Bronchialdrüsen konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei einer Frau, die an Pneumonie starb und die fünf Tage vor dem Tode nicht mehr reagiert hatte, konnten auch bei der Sektion

keine tuberkulösen Veränderungen gefunden werden, doch ist negativer Sektionsbefund absolut nicht beweisend, denn nach Orth, Burkhardt und Rabinowitsch lässt sich sogar bei sorgfältiger mikroskopischer Durchsuchung der Leiche Tuberkulose nicht sicher ausschliessen, da auch bei negativem mikroskopischem Befund das Tierexperiment positiv ausfallen kann.

Die perkutane Tuberkulinreaktion zeigt also ein ähnliches Verhalten, wie dies von der v. Pirquetschen Impfung beschrieben wird, sie fällt bei Erwachsenen fast immer positiv aus und ist deshalb diagnostisch wenig brauchbar.

Die gleiche Ähnlichkeit besteht in dem Verhalten der beiden Reaktionen bei Kindern, bei denen beide Methoden ausgezeichnete Resultate liefern, d. h. die Zahl der positiven Reaktionen ist hier bedeutend geringer als bei Erwachsenen und diese lassen mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein aktiver Tuberkulose schliessen.

Dieser Gegensatz gegenüber Erwachsenen ist anfangs höchst überraschend, erklärt sich aber sehr einfach daraus, dass, nach den Sektionsbefunden zu schliessen, die bei Erwachsenen so störende latente Tuberkulose im Kindesalter viel seltener ist. Makroskopisch sichtbare Tuberkulose als Nebenbefund kommt bei Kindern unter sechs Monaten überhaupt nicht vor, ist bei älteren Kindern selten und erreicht im Pubertätsalter eine Häufigkeit von 53 %. Es ist dies die Folge von dem sehr ungünstigen Verlauf der Tuberkulose im Kindesalter, die, wenn sie einmal klinische Erscheinungen macht, bei Säuglingen stets nach Wochen oder Monaten zum Tode führt und auch bei älteren Kindern infolge der lebhaften Propagation auf Lymphdrüsen, Bauchorgane und seröse Häute meistens ein rapides Fortschreiten zeigt.

Das Wort „latente Tuberkulose" bedarf allerdings hier einer Einschränkung. In der Literatur sind einige wenige Fälle beschrieben, in denen bei Neugeborenen — in einem Falle sogar in einem durch Kaiserschnitt tot entnommenem Kind — Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden. Durch diese Befunde ist sicher bewiesen, dass Tuberkulose schon vor der Geburt von Vater oder Mutter auf das Kind übertragen werden kann. Da aber der sichere Nachweis bis jetz nur in ungefähr 20 Fällen gelungen ist und die Untersuchung ausserordentlich schwierig und mühsam ist, lässt sich kaum beurteilen, wie oft eine solche Übertragung stattfindet. Einige Tatsachen sprechen dafür, dass solche intrauterine Infektion nicht selten ist, namentlich die Untersuchungen von Schmorl und Geipel[1]), die in

[1]) Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 24.

20 Plazenten von tuberkulösen Frauen neunmal Tuberkelbazillen fanden. Jedenfalls aber sind die infizierten Kinder nicht als tuberkulös erkrankt im landläufigen Sinne zu betrachten. Es ist möglich und wahrscheinlich, dass zu unterscheiden ist zwischen Infektion und Evolution der Krankheit, welche sich erst Monate oder Jahre später durch irgend eine Gelegenheitsursache entwickelt. In welcher Form der Tuberkelbazillus so lange im Körper liegt, ist unklar, Baumgarten, der diese Ansicht zuerst ausgesprochen hat, denkt an ein uns unbekanntes Larvenstadium.

	Zahl der Untersuchten	positiv	negativ
Manifeste Tuberkulose	6	6	0
Verdacht auf Tuberkulose	9	5	4
Kein Verdacht auf Tuberkulose	67	1	66

Unter den 6 Fällen sicherer Tuberkulose sind 4 Fälle mit vorgeschrittener Lungentuberkulose: ein 2jähriger Junge und drei Mädchen im Alter von 9 und 12 Jahren, von denen eine bereits beginnende Darm- und Nierentuberkulose, eine andere Amyloiddegeneration der Leber und Milz hatte. Ein 13jähriger Junge mit Larynxtuberkulose hatte deutlich sichtbare tuberkulöse Ulzera auf beiden Stimmbändern. Der sechste Fall betraf einen 4jährigen Jungen mit tuberkulöser Meningitis. Er war mir deshalb besonders interessant, weil nach Angabe zahlreicher Untersucher die Ophthalmo- und Kutanreaktion bei Menigitis tuberculosa meistens negativ ausfallen sollen. Der Knabe wurde schon in benommenem Zustande in das Krankenhaus eingeliefert und zeigte noch vier Tage vor seinem Tode sehr starke Reaktion, die mit lebhafter Exsudation einherging und sich bis zum Tode nicht mehr veränderte. Die Sektion zeigte zahlreiche miliare Tuberkel in den weichen Häuten der Basis des Gross- und Kleinhirns, rechts an der Konvexität dem Verlauf der Gefässe folgend bis zu verschiedener Höhe aufsteigend, am meisten in der Fossa sylvii; mässiger Hydrocephalus internus. In dem rechten Thalamus opticus fand sich ein cirka walnussgrosser Solitärtuberkel, der klinisch nicht zum Ausdruck gekommen war, da wir den Knaben nur in bewusstlosem Zustande gesehen hatten. Ausserdem fand sich eine ausgedehnte Darmtuberkulose mit Verkäsung der Mesenterialdrüsen, während Lunge und Bronchialdrüsen auch bei mikroskopischer Untersuchung sich als frei erwiesen. Es ist dies also einer der seltenen Fälle von primärer Darmtuberkulose. Alle Kinder zeigten starke Reaktion 2. bis 3. Grades.

Auf Tuberkulose verdächtig aber nicht reagierend waren ausserdem drei schlecht gedeihende, rhachitische Kinder mit chronischer Bronchitis, von denen zwei ungebessert aus der Klinik entlassen wurden. Das dritte steht noch in unserer Behandlung und bietet bis jetzt noch keine sicheren Zeichen einer Tuberkulose, es hat auch auf eine zweite und dritte Einreibung an gleicher Körperstelle negativ reagiert. Ein acht Monate alter, atrophischer Säugling war uns wegen einer hartnäckigen katarrhalischen Pneumonie auf Tuberkulose verdächtig. Die Reaktion war negativ und wurde durch die Sektion bestätigt.

Positiv reagierten zwei Knaben und ein Mädchen im Alter von 7, 9 und 12 Jahren, von denen zwei wegen akuter, febriler Bronchitis, der andere wegen kroupöser Pneumonie des rechten Unterlappens aufgenommen worden waren. Alle hatten sie über der rechten Spitze verschärftes Exspirium und Verkürzung des Perkussionsschalls, während in den Sputis Tuberkelbazillen nicht gefunden wurden. Negativ reagierte ein 13 jähriges Mädchen mit dem gleichen Lungenbefund und Drüsenschwellung beiderseits am Halse und in den Achselhöhlen, das an einer linksseitigen, leichten Parotitis simplex erkrankt war. Die vier zuletzt besprochenen Kinder waren sämtlich hereditär belastet.

Positive Reaktion bei einem unverdächtigen Kinde sah ich nur einmal bei einem sehr kräftigen 13 jährigen Mädchen mit Psoriasis vulgaris, dessen Anamnese und klinische Untersuchung keinen Verdacht auf Tuberkulose aufkommen liessen.

Moro verglich die Salbenreaktion mit der v. Pirquetschen Impfung und fand diese bei Kindern, die objektiv keinerlei Anhaltspunkte für Tuberkulose boten, in 32% der Fälle positiv, während die Salbenreaktion nur in 12% der Fälle positiv war. Positive Salbenreaktion bei negativer v. Pirquetscher Reaktion beobachtete Moro niemals. Ich möchte aber bei der bis jetzt vorliegenden geringen Zahl von Untersuchungen mit der Moroschen Salbe noch nicht entscheiden, ob die Morosche Reaktion tatsächlich den Vorzug hat, dass sie bei klinisch auf Tuberkulose nicht verdächtigen Kindern die Zahl der positiven Reaktionen einschränkt, vielmehr halte ich es bei dem Parallelismus, der nach meinen Erfahrungen zwischen beiden Methoden besteht, für wahrscheinlich, dass auch hier kein wesentlicher Unterschied ist. Immerhin aber würde ich der grösseren Bequemlichkeit und Harmlosigkeit halber die Salbenreaktion den beiden anderen Methoden in der Kinderpraxis vorziehen.

Es ist schade, dass Moro über die Altersverhältnisse der von ihm untersuchten Kinder keine näheren Aufschlüsse gibt, da, wie

Alter	Zahl der Fälle	Tuberkulöse		auf Tb. verdächtig		auf Tb. nicht verdächtig	
		positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
Säuglinge	28	—	—	—	1	—	27
1.—2. Jahr	7	—	—	—	1	—	6
2.—4. „	14	1	—	—	2	—	11
4.—6. „	12	1	—	—	—	—	11
6.—8. „	3	—	—	1	—	—	2
8.—10. „	6	—	—	1	—	—	5
10.—12. „	4	1	—	—	—	—	3
12.—14. „	7	3	—	1	1	1	1

aus meiner Tabelle ersichtlich ist, die Zahl der positiven Reaktionen mit zunehmendem Alter zunimmt. Wahrscheinlich hätte ich auch bei klinisch auf Tuberkulose nicht verdächtigen Kindern häufiger positive Reaktion gefunden, wenn mir mehr dem Pubertätsalter nahestehende Kinder zur Verfügung gestanden hätten, da ich schon im Alter von 14—20 Jahren bei klinisch unverdächtigen in 66% der Fälle positive Reaktion fand gegenüber 92—80% im Alter von 20 bis 60 Jahren. Meine Erfahrungen entsprechen also den Resultaten, die Feer[1]), dessen Tabelle ich zum Vergleich wiedergegeben habe, v. Pirquet, Pfaundler, Moro, Comby u. a. mit der v. Pirquetschen Reaktion erzielt haben.

	0—6 Mon.	6—12 Mon.	1—2 Jahre	2—3 Jahre	3—5 Jahre	5—7 Jahre	7—10 Jahre	10—15 Jahre	Summa
Zahl der Geimpften	70	42	41	29	57	41	34	30	344
davon reag. positiv	0	3	3	6	10	11	15	17	65
Prozentsatz d. pos. R.	0	7	7	21	18	27	44	57	19
Mit Tub. belastet	10	2	5	6	11	7	5	4	50
davon reag. positiv	0	2	1	3	2	3	4	4	19
1. Klinisch sicher Tuberkulöse	0	1	2	2	5	3	4	8	25
davon reag. positiv	0	1	1	2	5	3	4	8	24
2. Auf Tub. verdächtig	1	1	4	4	9	4	3	2	28
davon reag. positiv	0	1	2	3	2	1	3	2	14
3. Nicht auf Tub. verdächtig	69	40	35	23	43	34	27	20	291
davon reag. positiv	0	1	0	2	3	7	7	7	27

Das Ergebnis meiner klinischen Untersuchungen ist also kurz gefasst folgendes: positive perkutane Tuberkulinreaktion lässt im

1) Feer, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 1. 1908.

Kindesalter mit grosser Wahrscheinlichkeit auf aktive Tuberkulose schliessen, bei Erwachsenen dagegen ist die Methode diagnostisch wenig brauchbar, da die Reaktion auch bei der Mehrzahl der klinisch Gesunden positiv ausfällt.

Die Spezifität der lokalen Tuberkulinreaktionen.

Bei diesen ungünstigen Erfolgen an Erwachsenen erhebt sich unwillkürlich die Frage: sind die lokalen Tuberkulinreaktionen überhaupt Reaktionen auf Tuberkulose? Stehen die Reaktionserscheinungen mit Immunisierungsvorgängen in Zusammenhang oder sind sie nicht vielmehr einfach als Entzündungserscheinungen aufzufassen, die sich auch durch beliebige andere Gifte erzeugen lassen. Es ist beschämend, sagen zu müssen, dass diese Fragen trotz der ungeheuer zahlreichen Untersuchungen mit den beiden anderen lokalen Methoden — die Literatur lässt sich schon heute, ein Jahr nach den ersten Veröffentlichungen von v. Pirquet (Berlin. med. Gesellschaft 8. u. 15. V. 1907), Wolff-Eisner (Berlin. med. Gesellschaft 15. V. 1907) und Calmette (Académie des sciences 17. VI. 1907 Paris) kaum übersehen — noch nicht sicher nach der einen oder anderen Seite hin gelöst sind.

Die Frage nach der Spezifität der Reaktion lässt sich in zwei Punkte zerlegen:

1. Ist die lokale Tuberkulinreaktion nicht einfach auf Toxinwirkung zurückzuführen, die sich auch durch viele beliebige andere Toxine oder entzündungserregende Substanzen erzeugen lässt? Sind die durch Tuberkulin hervorgebrachten Veränderungen charakteristisch?

2. Wenn wir annehmen, dass Tuberkulin eine spezifische Wirkung ähnlich der des lebenden Tuberkelbazillus und seiner Stoffwechselprodukte hat: zeigen Tuberkulöse dem Tuberkulin gegenüber ein anderes Verhalten als nicht Tuberkulöse?

ad 1. Die Grundlage einer Verwendung des Tuberkulins überhaupt ist die Voraussetzung, dass es in seiner Wirkung dem lebenden Tuberkelbazillus und seinen Stoffwechselprodukten ähnlich oder gleich ist. Diese Voraussetzung ist theoretisch kaum beweisbar, praktisch aber darf sie wohl als bewiesen angesehen werden durch die seit vielen Jahren geübte diagnostische Tuberkulininjektion, die eine neue Ära in der Tuberkulosediagnostik eingeleitet hat und an deren Sicherheit heute wohl nicht viele mehr zweifeln. Anders steht es mit der therapeutischen Anwendung des Tuberkulins, welche trotz tausendfältiger Erfahrungen heute wohl noch immer viele Gegner hat.

Moro machte, um die Spezifität der Reaktion zu prüfen, bei 30 Kindern Kontrolleinreibungen mit Lanolin. anhydric. und Resorbin, die mit einer Ausnahme reaktionslos verliefen, nur in einem Falle erhielt er eine der Tuberkulinreaktion ähnliche Hautveränderung. Bei zwei Kindern, die mittelstarke Tuberkulinreaktion gezeigt hatten, verwandte er zu Kontrolleinreibungen Ungt. cinercum, Schmierseife, Chrysarobin- und Lenigallolsalbe, ebenfalls mit negativem Erfolg.

Heinemann[1]) machte an 66 Patienten Kontrolleinreibungen mit 10% Chrysarobinsalbe, die nur in 6 Fällen eine Dermatitis verursachte, welche aber unter einem ganz anderen Bilde verlief als die Tuberkulinreaktion. Ich selbst rieb bei 74 Paienten, welche positive Tuberkulinreaktion gezeigt hatten, wenige Tage später das reine Salbenkonstituens ein und habe niemals eine Hautveränderung gesehen.

Mit anderen Bakterientoxinen wurden nach den Methoden von v. Pirquet und Wolff-Eisner zahlreiche Versuche gemacht, teils um diese auch auf andere Infektionskrankheiten zu übertragen, teils um ihre Spezifität zu prüfen. Ich habe diese Versuche, aus denen die meisten Gegner der lokalen Tuberkulinreaktionen hervorgegangen sind, ausführlicher hier angeführt, da sie durch Analogie auch für die Beurteilung der Salbenreaktion bedeutungsvoll sind, und über diese noch nicht viele Erfahrungen vorliegen.

Iremiscu[2]) versuchte die Ophthalmoreaktion mit Paratuberkulin, dem Toxin der Moellerschen Thimoteusbazillen in 1%iger Lösung und fand bei 45 Tuberkulösen 44 mal positive Reaktion. Die Verwandtschaft der Toxine ging sogar so weit, dass eine zweite Instillation mit Kochschem Tuberkulin an dem vorher mit Paratuberkulin behandelten Auge eine bedeutend stärkere Reaktion hervorrief als an dem anderen Auge, das zum ersten Mal mit Tuberkulin in Berührung kam, eine Erscheinung, die bei der gewöhnlichen Tuberkulin-Ophthalmoreaktion oft beobachtet wurde.

Entz[3]) machte Versuche mit 3 anderen Toxinen und karbolisiertem Glyzerin und gibt die Zahl der positiven Reaktionen in der beigefügten Tabelle wieder.

In einer anderen Gruppe verwandte Entz Cholera- und Rauschbrandtoxin mit ähnlichem Erfolg und kam zu dem Schluss, dass die v. Pirquetsche Reaktion ein lokaler Prozess in der Haut ist und mit Immunisierungsvorgängen nicht in Zusammenhang steht.

---

1) Heinemann, l. c.

2) Iremiscu, Ref. Münch. med. Wochenschr. Nr. 10. 1908.

3) Entz, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 12. 1908.

Geimpfte	Tuberkulin 25 %	Diphtherie-toxin	Typhustoxin	Paratyphus-toxin	Pyosyaneus-toxin	Karbolisiertes Glyzerin
35 Tuberkulöse	82,8 %	51,4 %	54,2 %	51,4 %	48,5 %	0
75 Nichttuberkulöse (Erwachsene)	74,6 %	52 %	42,6 %	44 %	49,3 %	0

Über ähnliche Versuche von Arloing mit Typhus-, Diphtherie- und Staphylokokkentoxin nach der Methode von Wolff-Eisner berichtet Delorme in der Sitzung der Académie de médicin vom 12. II. 1908.

Diese Versuche beweisen aber meines Erachtens nichts gegen die Spezifität der lokalen Tuberkulinreaktionen, denn von vornherein war es wahrscheinlich, dass man auch durch andere Toxine Entzündungserscheinungen hervorrufen könnte, und dass es nicht leicht möglich sei, namentlich bei einer Konjunktivitis, aus ihrem Verlauf sicher zu entscheiden, durch welches Toxin sie hervorgerufen ist. Das Tuberkulin nimmt aber allen anderen Toxinen gegenüber entschieden eine Ausnahmestellung ein, indem es jedenfalls bedeutend weniger toxisch ist, wie man wohl auch aus dem chronischen Verlauf der Tuberkulose schliessen darf. Es ist daher wohl denkbar, dass man die bei den Reaktionen verwandten Präparate in ihrer Konzentration so einstellen kann, dass sie nur bei empfindlichen Personen Entzündungserscheinungen auslösen. Dass tatsächlich ein Unterschied zwischen empfindlichen und nicht empfindlichen Menschen besteht, geht aus den Forschungen v. Pirquets über die Vakzination hervor, von denen dieser bekanntlich bei Entdeckung seiner kutanen Tuberkulinimpfung ausging. v. Pirquet[1]) zeigte von neuem die schon früher bekannte Tatsache, dass selbst nach wiederholten Vakzinationen eine absolute Immunität gegen Vakzine nicht zu bestehen braucht. Auch nach einer dritten und vierten Impfung macht der Mensch eine leichte Vakzineerkrankung durch, d. h. es tritt regelmässig nach einem Tage eine rasch verschwindende kleine Papel auf (vakzinale Frühreaktion), wogegen nach der ersten Impfung erst nach 3 bis 4 Tagen eine Papel entsteht. An dem frühen Auftreten der Papel kann man erkennen, dass der betreffende Mensch schon früher an Vakzine erkrankt war. Für die Auffassung, dass man durch Ein-

[1]) v. Pirquet, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Wien 1907.

stellung der Konzentration des Tuberkulins eine Unterscheidung zwischen überempfindlichen (tuberkulösen) Menschen und nicht empfindlichen (gesunden) Menschen treffen kann, spricht die Tatsache, dass man bei Anwendung einer 2%igen Lösung die Ophthalmoreaktion häufiger positiv sieht als bei der jetzt üblichen 1%igen und, wie schon früher bemerkt, möchte ich auch für die kutane und perkutane Tuberkulinreaktion die Anwendung schwächerer Präparate empfehlen als der seither gebrauchten. Die gleiche Einstellung ist jedenfalls auch möglich bei anderen Infektionskrankheiten, aber sicher viel schwieriger, weil hier infolge der grösseren Toxizität die Grenzwerte der Wirksamkeit bei Kranken und der Nichtwirksamkeit bei Gesunden viel näher zusammenliegen als beim Tuberkulin. Vielleicht ist in diesem Punkte zum Teil die Ursache zu suchen, dass auch bei anderen Infektionskrankheiten die verschiedenen Forscher so ausserordentlich verschiedene Resultate erzielten.

Um die Methode Wolff-Eisners auf den Typhus abdominalis zu übertragen, machte Chantemesse[1]) bei 50 Personen, die an beliebigen anderen Krankheiten litten, mit einer Typhustoxinlösung Instillationen in die Konjunktiva und sah niemals Konjunktivitis auftreten, mit Ausnahme bei einer tuberkulösen Frau, die früher vielleicht Typhus überstanden hatte, doch war auch hier die minimale Rötung der Konjunktiva bereits nach einem Tage wieder verschwunden. Positive Ophthalmoreaktionen mit Typhustoxinen erzielte er bei 60 Typhuskranken, deren Serum auch die Gruber-Widalsche Reaktion ergab. Die Rötung der Konjunktiva verschwand meistens nach zwei Tagen, in einigen Fällen hielt sie 3, 4 bis zu 6 Tage an. Interessant ist, dass die Typhus-Ophthalmoreaktion sich der Serumreaktion sogar überlegen zeigte, denn in 8 Fällen war sie 3 bis 13 Tage vor der Serumreaktion positiv.

Ähnliche Resultate erzielte Ország[2]), während sich ihm die v. Pirquetsche Methode bei Typhus als unbrauchbar erwies. Ország weist auf die Schwierigkeit hin, ein beständiges Typhustoxin darzustellen von gleicher Intensität. Sehr erschwerend ist jedenfalls auch die Vielgestaltigkeit des Typhusbazillus, man müsste in der Praxis ein polyvalentes Toxin verwenden, das aus einer Mischung von Typhus- und den verschiedenen Paratyphustoxinen bestünde.

Kraus, Lusenburger und Russ[3]) sahen bei Typhuskranken auch positive Ophthalmoreaktion bei Anwendung von Paratyphus- und Koliextrakten.

---

1) Chantemesse, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 39. 1907.
2) Ország, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 15. 1908.
3) Kraus, Luxenburger u. Russ, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 45. 1907.

Sehr ermutigend sind die Resultate von Martel[1]), der nach kutaner Impfung mit Malein positive Reaktion sah bei einem Rotzkranken und 2 Gesunden, die vor 12 und 23 Jahren Rotz überstanden hatten. Die Kinder der beiden letzteren reagierten negativ.

Wenn diese Versuche auch im ganzen ebensowenig eindeutig sind wie die Erfahrungen mit Tuberkulin, so zeigen doch einige, dass die lokalen Toxinreaktionen prinzipiell möglich sind. Natürlich haben Analogieschlüsse von anderen Infektionskrankheiten auf die Tuberkulose nur beschränkten Wert, da die Immunisierungsvorgänge in Einzelheiten, wie Dauer und Grad der Immunität und Beteiligung der verschiedenen Faktoren wie Präzipitation, Phagozytose, Bakteriolyse etc. bei den verschiedenen Infektionskrankheiten sehr verschieden sind.

Einen sicheren Beweis, dass bei der lokalen Tuberkulinreaktion der natürlichen Tuberkulose ähnliche Vorgänge stattfinden, liefert die pathologische Anatomie. Es gelang mir, von dem 4 jährigen Knaben, der 4 Tage nach der Einreibung an Meningitis tuberculosa starb, gut ausgebildete Papeln, die auf der Höhe der Entzündung standen, zur mikroskopischen Untersuchung zu gewinnen. Das mikroskopische Bild war ungefähr folgendes: Im Korium fand sich, namentlich in der Umgebung der Drüsenausführungsgänge, eine Rundzelleninfiltration, die an einigen Stellen zu einer zirkumskripten Einschmelzung des Bindegewebes geführt hatte. Diese Stellen hatten durch den Mangel an Blutgefässen mit Tuberkeln eine gewisse Ähnlichkeit. Verkäsung der entzündlichen Massen oder deutliche epitheloide Zellen waren nirgends zu finden. An den Stellen der stärksten Entzündung war die Epidermis vollständig eingeschmolzen, an ihrer Stelle lag eine über das Niveau des erhaltenen Epithels sich erhebende Fibrinschicht, die von zahlreichen, zum Teil zerfallenen Leukozyten durchsetzt war. In der nächsten Umgebung war das Epithel noch eine Strecke weit verschmälert und ging allmählich in den normalen Epithelsaum über. Unter dem erhaltenen Epithel fand sich eine diffuse Entzündung des Bindegewebes, eine starke Vermehrung der fixen Bindegewebszellen, die infolge ihrer lebhaften Kernteilung vergrössert waren. Zwischen den Bindegewebszellen lagen nur wenige freie Leukozyten.

Meistens in den Papillen liegend, fand ich in der Umgebung der Rundzellenanhäufungen vereinzelte sichere Riesenzellen vom Langhansschen Typus. Die Zellen hatten einen langgestreckten Proto-

[1]) Martel, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 9. 1908.

plasmaleib und am einen Ende eine halbmondförmige, doppelte Schicht von grossen Kernen.

In Präparaten von Kutanreaktion nach v. Pirquet fanden Bandler und Kreibisch Riesenzellen, aber nicht vom Langhansschen Charakter, sie bezeichnen deshalb die Entzündungsherde als tuberkuloseähnlich.

ad 2. Durch diese Befunde ist natürlich nur die Spezifität des Tuberkulins erwiesen, nicht die der lokalen Tuberkulinreaktionen als diagnostischer Methoden. In dieser Frage können nur ausgedehnte klinische Erfahrungen und die Sektionsbefunde eine Entscheidung bringen.

Über die gesamten Erfahrungen mit den lokalen Tuberkulinreaktionen lässt sich bei der enormen Ausbreitung der Literatur kaum eine umfassende und objektive Zusammenstellung geben, ich will mich daher mit einigen allgemeinen Bemerkungen begnügen und verweise im übrigen auf die Tabellen bei Wolff-Eisner[1]), v. Pirquet[2]), Petit[3]), Sprakel[4]) und Kraemer[5]). Übereinstimmend fanden fast alle Untersucher mit den beiden Methoden von Wolff-Eisner und v. Pirquet bei sicher Tuberkulösen in 80—90 % der Fälle positive Reaktion. Über negative Reaktionen bei sicher tuberkulösen Menschen ist schon gesprochen worden.

Bei klinisch auf Tuberkulose nicht Verdächtigen zeigt sich eine erhebliche Differnz der beiden Methoden zu ungunsten der v. Pirquetschen, indem diese nach v. Pirquets eigener Angabe auch bei klinisch gesunden Menschen in der Mehrzahl der Fälle positiv ausfällt, während die Ophthalmoreaktion durchschnitlich 15 bis 20 % positive Reaktionen ergibt. Bei Kindern dagegen beschränkt sich auch die v. Pirquetsche Reaktion fast nur auf tuberkulöse.

Nur auf die Zahlen und einige Sektionsbefunde gestützt erklärt Wolff-Eisner — und ihm schliessen sich darin die meisten Autoren an — die grosse Zahl der positiven Reaktionen bei klinisch auf Tuberkulose nicht Verdächtigen damit, dass die v. Pirquetsche Methode auch die alten tuberkulösen Herde anzeigt, während die Ophthalmoreaktion sich auf die aktiven tuberkulösen Prozesse beschränkt. Wolff-Eisner[6]) schreibt darüber:

---

1) Wolff-Eisner, l. c.

2) v. Pirquet, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 38. 1907.

3) Petit, Diagnostic de la Tuberculose par l'Ophthalmo-Réaction. Paris 1907.

4) Sprakel, Beiträge zur Konjunktivalreaktion. Aus dem städt. Krankenhaus zu Münster, Westf. Dir.: Prof. Arneth. Halle 1908.

5) Kraemer, l. c.

6) Wolff-Eisner, l. c. S. 45 u. 47.

„Also kurz gesagt, scheint sie (v. Pirquetsche Reaktion) uns anzuzeigen, dass der Körper irgendwann und irgendwie einmal mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen ist; die Ophthalmoreaktion dagegen scheint nur die aktiven oder halbaktiven Herde anzuzeigen. Diese Schlussfolgerungen sind ohne Berücksichtigung des klinischen Befundes zunächst einmal schon allein aus den Zahlen zu ziehen. Es ist von vornherein sehr viel wahrscheinlicher, dass von den 192 anscheinend Gesunden 35, also ca. $^1/_6$, noch nicht vollkommen ausgeheilte tuberkulöse Herde im Körper zeigen, als 96. Eine weitere Bestätigung, dass in diesen Fällen sich tatsächlich tuberkulöse Herde im Körper finden, wird durch die Übereinstimmung mit der Tuberkulinreaktion erbracht" usw.

„Sektionsbefunde als Stütze der Bedeutung der Kutanreaktion für die Aufdeckung latenter Herde. Fünf Fälle, die weder kutan noch konjunktival reagiert hatten, wiesen bei der Sektion keine Spur von tuberkulösen Veränderungen auf. Ein sechster Fall, der am zweiten Tag eine Spur Kutanreaktion gehabt hatte, zeigte dasselbe Verhalten, während in acht Fällen, in denen Kutanreaktion ohne Konjunktivalreaktion beobachtet war, sich in sechs Fällen alte abgekapselte und ausgeheilte Herde in verschiedenen Körperregionen fanden und nur in einem keine sichere Tuberkulose nachweisbar war, und nur in einem Falle — bei einem kachektischen Individuum — sich frische Tuberkulose der Lungenspitzen fand."

Die Zahlen der vorgeschrittenen Phthisiker, die zur Sektion kamen, hat Wolff-Eisner als nicht interessierend nicht angeführt.

v. Pirquet[1]) gibt seine und Combys an Kindern erhaltenen haltenen Sektionsergebnisse wieder, im ganzen 93 Fälle, von denen 35 positiv und 58 negativ reagiert hatten. In keinem Falle stand die Sektion mit der Reaktion in Widerspruch.

S. Cohn[2]) dagegen sah bei acht Typhuskranken, die positive Ophthalmoreaktion gezeigt hatten, bei der Sektion in keinem Falle Zeichen aktiver oder ausgeheilter Tuberkulose und spricht sich daher gegen die Spezifität der Reaktion aus; negative Sektionsergebnisse sind allerdings, wie schon früher hervorgehoben, sehr mit Reserve aufzunehmen, da Tuberkulose sich kaum mit Sicherheit ausschliessen lässt. Aber auch durch genaueste Bearbeitung des Sektionsmaterials wird sich der sichere Nachweis, dass positive Reaktionen bei klinisch Unverdächtigen auf latente tuberkulöse Herde zu beziehen sind, kaum führen lassen, da nach Nägeli 97 % aller Menschen solche

---

1) v. Pirquet, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 38. 1908.

2) S. Cohn, Ref. Münch. med. Wochenschr. Nr. 4. 1908.

abgekapselte Herde in sich haben. Es müsste also ein sehr grosses Menschenmaterial, an dem in vivo die lokale Tuberkulinreaktion geprüft war, post mortem genauestens mikroskopisch und eventuell mit Hilfe des Tierexperiments untersucht werden, um eine grössere Zahl dieser seltenen Fälle zu isolieren, die von Tuberkulose ganz frei sind. Ich glaube, dass diese Frage, ob positive Reaktion bei nicht tuberkulösen Menschen auf latente Tuberkulose zu beziehen ist, niemals mit Sicherheit wird gelöst werden, praktisch ist sie jedenfalls auch nicht von Interesse, praktisch sind die lokalen Tuberkulinreaktion so lange verbesserungsbedrüftig, als sie sich nicht mit Sicherheit auf aktive Tuberkulose beschränken. Ich glaube aber, dass man aus meinen Ausführungen den Eindruck gewinnen wird, dass eine solche Verbesserung möglich ist.

Versuche einer theoretischen Erklärung der lokalen Tuberkulinreaktionen.

Noch schwieriger gestaltet sich die theoretische Erklärung der lokalen Tuberkulinreaktionen, und dies hängt damit zusammen, dass die ausgedehnten Forschungen über die feineren biologischen Vorgänge nach tuberkulöser Infektion noch wenig sichere Resultate gezeitigt haben.

Wassermann und Bruck führen die Reaktion zurück auf das Zusammentreffen von Tuberkulin und Antituberkulin, einem Antikörper, den sie mit Hilfe der Komplementbindungsmethode nachweisen konnten. Die Komplementbindungsmethode beruht auf folgendem Prinzip: Antigen und Antikörper (Ambozeptor) haben eine spezifische Bindungsavidität, der chemischen Affinität vergleichbar. Sobald das Antigen sich an den Ambozeptor verankert hat, zieht dieser ein drittes, im normalen Blut vorhandenes „Komplement" in die Bindung hinein. Um diese Komplementbildung sichtbar zu machen, setzt man zu der Mischung von Antigen und Antikörper noch einen spezifischen hämolytischen Ambozeptor und die zugehörige Blutart, ein „hämolytisches System". Die Hämolyse findet jetzt nur dann statt, wenn der hämolytische Ambozeptor in dem Gemisch noch genügend Komplement vorfindet und bleibt aus, wenn dieses schon vorher von dem Bakterienantikörper beschlagnahmt war. Setzt man also z. B. zu Typhusbazillenextrakt das zu untersuchende Serum eines Typhusverdächtigen, und tritt bei Zusatz eines hämolytischen Systems keine Hämolyse auf, so ist der Rückschluss erlaubt, dass das Typhusbazillenextrakt in dem Serum einen spezifischen Ambozeptor gefunden und dieser alles Komplement gebunden hat. Das Serum

stammt also von einem Typhuskranken. Mit dieser Methode konnten Wassermann und Bruck, Lüdke u. a. im Serum Tuberkulöser und im Organextrakt aus tuberkulösen Organen Antituberkulin nachweisen, doch war das Vorkommen sehr inkonstant und weit häufiger bei solchen Patienten, die vorher mit subkutanen Tuberkulininjektionen spezifisch behandelt worden waren. Es würde also Wassermanns Auffassung entsprechen, wenn die lokalen Tuberkulinreaktionen bei mit Tuberkulin vorbehandelten Patienten stärker ausfiele als bei nicht spezifisch behandelten. Die Erfahrung bestätigt aber diese Ansicht nicht unbedingt. v. Marenholtz[1]) kommt in seiner Dissertation zu folgendem Schluss: „2. Negativer Ausfall (der Ophthalmoreaktion) spricht nicht absolut gegen Tuberkulose, besonders nicht bei kachektischen Fällen und bei Leuten, die unter Tuberkulinbehandlung stehen. Beide Arten bedürfen ja auch eines diagnostischen Hilfsmittels nicht mehr."

Über verschiedene Versuche berichtet Kraemer[2]): „Dem widersprachen nun direkt die sehr interessanten, von Vallée berichteten Tatsachen, dass z. B. bei tuberkulösen Rindern die Kutireaktion bald nach der subkutanen Injektion von Tuberkulin nicht positiv wird, und dass auch die blosse Wiederholung der Kutireaktion nicht gelingt, wenn nicht jedesmal einige Wochen dazwischen liegen. Für die Reaktion am Auge fand ich zwei einander gegenüberstehende Mitteilungen: In der Lenhartzschen Abteilung des Eppendorfer Krankenhauses zu Hamburg waren unter 37 sicher Tuberkulösen, die alle positiv reagierten, 15, welche zuvor mit Tuberkulininjektionen behandelt worden waren. Die Reaktion fiel bei allen diesen schwächer aus als bei den nicht tuberkulinisierten.

Dagegen war in der hiesigen (Strassburg) medizinischen Klinik von Herrn Dr. Blum festgestellt worden, dass die Konjunktivalreaktion, wenn man sie nach einer subkutanen Injektion macht, stets positiv ausfällt, auch bei Gesunden, wo die Injektion keinen Erfolg gehabt hatte. Der Schlüssel zum Verständnis dieser scheinbaren Gegensätze liegt ja ohne Zweifel in der Verschiedenheit der Anwendung (Gesunde — Tuberkulöse) und der Ausführung (einmalige — häufige Injektion). Für meine Zwecke konnte ich daraus nur entnehmen, dass die Wiederholung der Einträufelung, gegen welche ausser Blum auch Dufour, Griffon, Stassano und Klieneberger sich ausgesprochen haben, doch nicht ohne jede Nachprüfung ihres Effektes von der Hand gewiesen werden dürfte."

In seinen weiteren Ausführungen kommt Kraemer[2]) zu dem

---

[1]) v. Marenholtz, Ref. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24. 1908.

[2]) Kraemer, l. c.

Schluss, dass ein Organismus, „dem subkutan, perkutan oder konjunktival eine Tuberkulindosis gegeben wird, sich verhalten müsse, als ob er plötzlich von Tuberkelbazillen überschwemmt worden wäre. — Ein solcher Organismus müsste also eher als ein unveränderter die Reaktionen auf Tuberkulose positiv beantworten." Mit dieser Ansicht hat Krämer recht behalten, denn es hat sich gezeigt, dass man durch häufige Vornahme der lokalen Reaktionen diese schliesslich bei allen Gesunden positiv sehen kann, indem diese wahrscheinlich unter dem Einfluss des Tuberkulins Antituberkulin gebildet haben.

Das inkonstante Vorkommen des Antituberkulins aber macht es doch ziemlich wahrscheinlich, dass tatsächlich durch die Komplementbindung nicht der wichtigste Antikörper gegen die Tuberkulose zur Erscheinung gebracht wird, und Wolff-Eisner betont mit Recht, dass es noch kein Tuberkuloseantitoxin gibt im Sinne des Diphtherieantitoxins, das sein Antigen paralysiert.

Viel mehr Wahrscheinlichkeit für die Erklärung der lokalen Tuberkulinreaktionen hat das von v. Pirquet zuerst an der Serumkrankheit studierte Phänomen der „Überempfindlichkeit" für sich, zu dessen Erklärung ich auf die Ehrlichsche Theorie näher eingehen muss. Dringt irgend ein Toxin oder ein artfremdes Eiweiss in den Körper ein, so kann dieses nur dann irgend welche Erscheinungen hervorrufen, wenn es assimiliert werden kann, wenn der Organismus eine Disposition für das betreffende Toxin besitzt. Der Tetanusbazillus z. B. findet im Körper des Huhns gute Lebensbedingungen und überschwemmt ihn, ohne pathogen zu wirken, weil das Tetanustoxin mit den Zellen des befallenen Organismus keine organische Bindung eingehen kann. Die Bindung des Toxins stellt sich Ehrlich als eine Verankerung an bestimmte, präformierte Organe der Zelle vor, die „Rezeptoren", deren Gestalt sich richtet nach der Art des Stoffes, für den sie bestimmt sind, und von denen Ehrlich je nach der Gestalt mehrere Klassen unterscheidet. Der artfremde Stoff ruft dann eine Schädigung der Zelle hervor, wenn er keine engere Verbindung mehr mit der Zelle eingehen kann, wenn er also „heterolog" ist, während „homologes" Material ganz in die Zelle aufgenommen wird und schliesslich in ihr als Nahrung verschwindet. Die von heterologem Material befallenen Rezeptoren werden abgestossen, die Zelle reproduziert an Stelle der ausgefallenen neue, für das schädigende Toxin spezifische Rezeptoren im Überschuss, die dann zum Teil auch wieder abgestossen werden, um als freie Antikörper im Blute zu zirkulieren. Diese freien Antikörper haben eine grosse Avidität für das Toxin, das zu ihrer Entstehung Anlass gegeben hat, sie

wissen es auch in der feinsten Verdünnung zu finden, um sich mit ihm zu verbinden und es damit zu paralysieren und schützen so die fixen Gewebszellen vor neuen Schädigungen. Diese spezifischen, freien Antikörper stellen die Immunisierungskörper vor, ihre Lebensdauer ist bei den verschiedenen Infektionskrankheiten sehr verschieden und dem entspricht die verschiedene Dauer der Immunität. Was zurückbleibt, ist eine „Umstimmung der Zellen" (Citron) oder „Allergie" (v. Pirquet), ein Ausdruck für die erhöhte Neigung der Zellen, Rezeptoren zu bilden für ein Toxin, mit dem sie schon einmal in Berührung gekommen sind. Der Wert dieses eigentümlichen Verhaltens besteht in einer erhöhten Antikörperbildung, es hat aber auch den Nachteil, dass die Schädigung der Zelle infolge der lebhafteren Bindung des Toxins eine grössere ist, sobald einmal das Toxin an sie gelangt, sobald die „Blokade" durch die freien Antikörper einmal nicht ausgereicht hat. Diese Überempfindlichkeit macht es verständlich, warum Tuberkulöse schon auf Giftmengen reagieren, welche von Gesunden noch vertragen werden.

Eine weitere Erklärung für das Fehlen der Reaktion bei Gesunden sieht Wolff-Eisner in dem Mangel an spezifischen Bakteriolysinen, welche von Mazagalli und Figari mit grosser Wahrscheinlichkeit nachgewiesen wurden und welche nach Wolff-Eisner Grundbedingung der Reaktion sind. Wolff-Eisner nimmt nämlich an, dass die Wirkung des Tuberkulins auf Endotoxinen beruht, und stellt sich das Tuberkulin als eine Emulsion von mehr oder weniger zerkleinerten Bakterienleibern vor, nachdem Daels in dem von Wolff-Eisner benutzten Tuberkulin von Ruete-Enoch durch Zentrifugieren ganze Bakterienleiber nachweisen konnte. Um die Bazillenleiber zu entfernen, schickte Wolff-Eisner das Tuberkulin durch eine Chamberlandkerze und fand, dass das Tuberkulin dadurch quantitativ zwar eine Abnahme seiner Wirksamkeit erlitt, qualitativ aber keine Änderung erfuhr. Mit diesen Versuchen begründet er die Annahme, dass feinste, ultramikroskopische Bazillensplitter auch bei der sonst üblichen Filtration des Tuberkulins durch die Chamberlandkerze oder Berkefeldfilter nicht zurückgehalten werden und dass diese die wirksame Substanz des Tuberkulins ausmachen.

Bei Gesunden bleiben die eingebrachten Bazillensplitter lange Zeit intakt liegen und werden durch die bakteriolytischen Fermente des normalen Blutes so langsam der Resorption zugänglich gemacht, dass eine sichtbare Reaktion nicht zustande kommt, zumal die Überempfindlichkeit bei Gesunden fehlt. Bildet sich diese unter dem Einfluss der geringen Toxinmengen allmählich aus, so kommt es

zur „Spätreaktion". Diese hält sich deshalb lange auf der Höhe, weil die Endotoxine von den Fermenten des normalen Blutes nur langsam frei gemacht werden und deshalb länger vorhalten als bei Tuberkulösen.

Unbesprochen bleibt noch das Fehlen der Reaktion bei einer Minderzahl von sicher Tuberkulösen. Es sind dies fast immer Phthisiker im III. Stadium oder wenigstens kachektische Menschen, und ich will nicht leugnen, dass eine befriedigende Erklärung dafür bis jetzt fehlt. Blümel und Clarus[1]) nehmen an, dass in diesen Fällen durch die Gewöhnung eine gewisse Giftfestigkeit erzielt worden ist, infolge deren der Körper auf neue toxische Reize nicht mehr reagiert.

Citron denkt an die freien Antikörper im Blute und hält es für wahrscheinlich, dass bei Phthisikern im III. Stadium diese in solcher Menge zirkulieren, dass sie das eindringende Toxin sofort abfangen und paralysieren. Wie soll es aber zu verstehen sein, dass diese lebhafte Antikörperproduktion gerade erst in den letzten Stadien eintritt und vorher nicht? Mir scheint die negative Reaktion in den terminalen Stadien einfach ein Zeichen der Schwäche und Erschöpfung zu sein analog den geringen Temperatursteigerungen bei alten, schwachen Leuten trotz schwerer, fieberhafter Erkrankungen.

Diese Ausführungen haben zwar manches Einleuchtende, sind aber bis jetzt grösstenteils nur Theorien und experimentell noch wenig gestützt, und ich gebe zu, dass die theoretische Erklärung der lokalen Tuberkulinreaktionen noch nicht in allen Punkten befriedigt.

Sie sind noch nicht geeignet, bei Erwachsenen an die Stelle der subkutanen Tuberkulininjektion zu treten, in der Kinderpraxis dagegen bieten sie für diese einen guten Ersatz. Sicher sind sie auch berufen, uns neue Aufschlüsse zu geben über die Ätiologie und Pathogenese der kindlichen Tuberkulose, indem sie den Zeitpunkt ihres Beginnens mit Sicherheit erkennen lassen; ob sie aber gerade in der wichtigen Frage der Vererblichkeit der Tuberkulose eine Klärung bringen werden, ist mir zweifelhaft, da Neugeborene offenbar überhaupt nicht reagieren.

Es muss noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, ob die Morosche Methode bei Kindern bessere Resultate liefert als die beiden anderen Methoden, jedenfalls verdient sie schon jetzt wegen ihrer grösseren Handlichkeit und Harmlosigkeit den Vorzug.

---

[1]) Blümel u. Clarus, Med. Klinik. Nr. 50. 1907.

Die Ergebnisse meiner Nachuntersuchungen an im ganzen 221 Fällen sind also kurz gefasst folgende:

1. Die Salbenreaktion ist bei Erwachsenen praktisch noch nicht brauchbar, da sie auch latente tuberkulöse Herde anzeigt und bei klinisch auf Tuberkulose nicht verdächtigen Patienten in 70% der Fälle positiv ausfällt.

2. Negativer Ausfall der Salbenreaktion bei sicher Tuberkulösen deutet auf eine ungünstige Prognose.

3. Bei Kindern unter 8—10 Jahren lässt positive Salbenreaktion mit grosser Wahrscheinlichkeit auf aktive Tuberkulose schliessen.

4. Die Stärke der Reaktion gibt keine Aufschlüsse über die Schwere der Erkrankung.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Arneth zu danken für die Überlassung des Materials und die gütige Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit. Ganz besonders danke ich auch meinem Herrn Referenten, Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Bauer für die freundliche Übernahme des Referats.

Zur Frage des Schicksals der Kinder tuberkulöser Mütter und des künstlichen Abortus.

Von

Dr. med. W. Weinberg in Stuttgart.

In meiner Arbeit über die familiäre Belastung der Tuberkulösen (Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 7, S. 269) findet sich die Angabe, es sei von den im letzten L e b e n s j a h r e ihrer tuberkulösen Mutter geborenen Kindern, soweit nachweisbar, keines über 20 Jahre alt geworden. In Wirklichkeit beruht diese Angabe auf einem Versehen und sollte sich lediglich auf die im letzten L e b e n s m o n a t der tuberkulösen Mütter Geborenen beziehen. Tatsächlich lebten, wie schon damals in den Zählkarten festgestellt war, von 154 Kindern, die im letzten Lebensjahr der 1873—82 in Stuttgart gestorbenen Mütter geboren waren, Ende 1902, also mindestens 20 Jahre alt, noch mindestens 24, während das Schicksal zweier weiterer, die im 16. Lebensjahre nach auswärts verzogen sind, bis jetzt nicht ermittelt wurde. Von diesen 24 Kindern waren Ende 1905 7 verheiratet. E s h a b e n a l s o m i n d e s t e n s 15,6% d e r K i n d e r t u b e r k u l ö s e r F r a u e n a u s d e r e n l e t z t e n L e b e n s j a h r d a s p r o d u k t i v e A l t e r e r r e i c h t, ein Beweis, dass man nicht berechtigt ist, aus dem Vorhandensein der Tuberkulose ohne weiteres auch die Indikation des künstlichen Abortus abzuleiten. Denn es ist mindestens fraglich, ob der Dauererfolg dieser Operation ein derartig häufiger ist, dass durch die Zahl der erhaltenen Frauen die Zahl der preisgegebenen Kinder aufgewogen wird. Nach meinen statistischen Untersuchungen über diese Frage[1]) beträgt der mögliche Dauererfolg des

---

[1]) Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. V. 1906. S. 259 ff. — Med. Klinik 1907. Nr. 29. — Med. Reform. 1908. Nr. 24—25.

künstlichen Abortus **höchstens** 16,7%, und es halten sich also die geretteten mütterlichen und preisgegebenen kindlichen Leben annähernd das Gleichgewicht.

In je früherem Stadium der Tuberkulose aber der künstliche Abortus eingeleitet wird, um so mehr wächst mit den Chancen des scheinbaren Dauererfolges der Operation auch die Lebenserwartung der preisgegebenen Kinder. Ich habe nachgewiesen, dass von den in den 7 letzten Lebensjahren der tuberkulösen Mutter geborenen Kinder rund 40% das 21. Lebensjahr erreichten. Einen gleichen Dauererfolg dürfte eine kritische Verfolgung des Schicksals der mit Abortus behandelten tuberkulösen Frauen wohl kaum ergeben.

Gleichzeitig geht aber aus den von mir angegebenen Zahlen hervor, dass die Gefahr einer Rassenverschlechterung durch die Kinder Tuberkulöser entschieden überschätzt wird. Denn zweifellos kommt von ihnen ein geringerer Bruchteil zur Verheiratung und Fortpflanzung, als von denen nicht tuberkulöser Individuen. Auch die rassenbiologische Empfehlung des künstlichen Abortus bei allen tuberkulösen Schwangeren ist daher nicht stichhaltig.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Rostock.

Karzinomähnliche Wucherung der Tubenschleimhaut bei Salpingitis tuberculosa.

Von

Dr. Albert Voigt,

Stabs- und Bataillonsarzt des III. Bataillons Füsilier-Regiments Fürst Karl von Hohenzollern (Hohenzollernsches) Nr. 40, kommandiert zum Pathol. Institut der Universität Rostock.

Mit einer Tafel.

Als ein Ergebnis der letzten Jahre eifrigster Karzinomforschung darf wohl die Verbreitung der Überzeugung bezeichnet werden, dass wir die Erkenntnis der formalen Genese nach Kräften fördern müssen, um zu einer Grundlage zu Anschauungen über die kausale Genese zu gelangen. Für die formale Genese des Karzinoms ist die vergleichende Forschung über „entzündliche Wucherung" an drüsigen Bestandteilen und Karzinom zweifellos von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

Als einen kleinen Beitrag für einen derartigen Vergleich möge man die folgende Mitteilung ansehen, die eine eigenartige morphologische Komplikation bei Salpingitis tuberculosa behandelt.

Die Krankengeschichte [1]) bietet keine besonderen Eigentümlichkeiten, sei jedoch der Vollständigkeit halber wenigstens in den Hauptpunkten mitgeteilt.

Patientin, ein grosses, kräftiges 21jähr. Mädchen, von Beruf Schnitterin, lässt sich am 26. IV. 1908 wegen zunehmender Anschwellung des Leibes seit Anfang April d. J. und wegen ziehender Schmerzen im ganzen Bauch in die Klinik aufnehmen.

Regelmässige Menstruation seit dem 17. Lebensjahr, von 5tägiger Dauer mit mittlerem Blutverlust. Die letzte Periode im Anfang April war mit Schmerzen im ganzen Bauch verbunden.

---

1) Die Krankengeschichte ist mir von Herrn Professor Dr. Sarwey freundlichst überlassen, dem ich an dieser Stelle nochmals meinen besten Dank ausspreche.

Patientin will nur im 14. Lebensjahre an einem Halsleiden mit Geschwüren erkrankt gewesen sein. Geboren hat sie nicht.

Befund bei der Aufnahme:

Bauch stark ausgedehnt, von längsovoider Gestalt. Bauchdecken straff, Nabel fast verstrichen, Striae fehlen. Die Genitalorgane ergeben einen jungfräulichen Zustand. Portio vaginalis tief, in der Mitte, konisch, hart. Os externum bildet ein Grübchen. Corpus uteri in Anteflexio? (bimanuell nicht durchzutasten). Median gelegen ein fast mannskopfgrosser, zystischer Tumor ? mit sehr deutlicher Undulation und etwas schlaffer Wand. Perkutorisch lassen sich folgende Grenzen feststellen. Oben: 3 Querfinger oberhalb des Nabels. Links: Hintere Axillarlinie. Rechts: Vordere Axillarlinie.

Tuberkulose an anderen Organen, speziell den Lungen nicht nachweisbar. Urin frei von Eiweiss und Zucker.

Unter dem 30. April finden wir verzeichnet: Die bei der Aufnahme konstatierte rechtsseitige hinter der vorderen Axillarlinie gelegene Tympanie ist geschwunden, die Undulation viel deutlicher. Das schnelle Wachstum und der wechselnde Befund sprechen mehr für Aszites, höchstwahrscheinlich tuberkulösen Ursprungs.

Bei der am 4. V. 1908 ausgeführten Laparotomie entleeren sich nach Eröffnung des entzündlich stark verdickten Peritonaeums im dicken Strahl und unter starkem Druck zirka 7 l hellgelbe, klare Flüssigkeit. Nach gründlichem Austupfen des Aszites und Durchspülung des Bauchinhaltes mit warmer, physiologischer Kochsalzlösung sieht man sowohl das Peritonaeum viscerale wie parietale mit kleinen grauen Knötchen dicht besetzt. Die beiden zirka 15 cm langen Tuben verlaufen stark geschlängelt, sind gut fingerdick, ihre Wandung ist mit Knötchen dicht bedeckt und entzündlich verdickt. Aus beiden abdominalen Ostien quillt käsiger Eiter. Die Ovarien, ebenfalls mit Knötchen bedeckt, sind leicht mit den Tuben verwachsen. Entfernung beider Adnexe. Im Tubeneiter wurden keine Tuberkelbazillen gefunden, dagegen liessen sie sich spärlich in zerquetschtem Tubengewebe nachweisen.

Anatomische Diagnose: Peritonitis tuberculosa exsudativa. Pyosalpinx tuberculosa duplex.

Unter dem 12. V. finden wir Heilung per primam intentionem. Am 22. V. sehen wir sie zum erstenmal aufstehen — Ascites nicht nachweisbar — und am 31. V. ohne Beschwerden — bis auf seltenes Ziehen im Unterbauch — das Krankenhaus zur weiteren Erholung auf dem Lande als gebessert verlassen.

Die von der Frauenklinik zur Untersuchung überwiesene Tube nebst Eierstock war bereits in Formalin gehärtet, daher ist eine genauere Beschreibung über den frischen Befund nicht mehr möglich. Die vorliegende Tube hat die Gestalt eines stark gekrümmten Posthorns, ist 16 cm lang und 14—20 mm dick. Am uterinen Ende hat sie Bleistiftdicke, während sie nach dem ampullären an Dicke zunimmt. Ihr Verlauf ist ein gewundener, sehr deutlich sind die einzelnen Windungen voneinander durch Einziehungen abgegrenzt. Wir haben zunächst am uterinen Ende eine kleinere mässig gekrümmte Windung, dann folgt eine grosse mittlere von 7 cm Länge und schliesslich die letzte sehr stark gekrümmte Windung am abdominalen

Ende. Der Tubentrichter ist nicht ganz geschlossen, in der Tiefe desselben sieht man käsige, krümelige Massen. Die Fimbrien sind stark geschwollen, umgeben das Lumen als kurze dicke Wülste und reichen teilweise bis an das etwa bohnengrosse Ovarium, welches durch feste Verwachsungen in der Höhlung der ersten Windung befestigt ist.

Die Aussenfläche der Tube sowie des Eierstockes sieht jetzt nach Formalinhärtung grau bis graugelblich aus, die Fimbrien haben eine braune Farbe. Ausserdem zeigt die Oberfläche der Tube mehrere häutige, strangartige Adhäsionsfetzen besonders über dem ampullären Teil. Kleinste sandkorn- bis hirsekorngrosse, deutlich abgegrenzte Knötchen bedecken in reichlicher Zahl die Tube sowie den Eierstock.

Zwecks mikroskopischer Untersuchung wurde nun je eine Scheibe aus der uterinwärts gelegenen Windung und der mittleren entfernt, und die mittlere sowie die abdominale Windung durch einen Längsschnitt dem Mesoovarium gegenüber eröffnet. Dabei zeigen sich bezüglich des Lumens folgende Bilder. In der uterinen Windung liegt die Lichtung, welche durch eine sternförmige Zeichnung mit umgebender weisser Masse angedeutet ist, nicht im Zentrum, sondern mehr nach oben und hinten peripherwärts. In der mittleren Windung hat das Lumen schon sehr an Umfang zugenommen, von der anfänglich sternförmigen Lichtung ist es 5 mm breit im Durchmesser geworden. In dem der Länge nach aufgeschnittenen Teil der Tube wird das Lumen immer weiter bis 8 mm, zum Teil ist es mit käsigen Massen ausgefüllt. Die Wandung wird dementsprechend immer dünner, fast häutig. Auch an dieser verdünnten Stelle wird eine halbkreisförmige Scheibe zur Untersuchung entfernt.

Der Eierstock lässt auf einem Querschnitt eine hirsekorngrosse Zyste und Reste von Corpora lutea erkennen.

Wir können die mikroskopische Betrachtung der Präparate aus den verschiedenen Abschnitten der Tube zusammen behandeln, da sie im wesentlichen alle ein übereinstimmendes Bild geben.

Von normaler Tubenschleimhaut mit erhaltenem Flimmerepithel ist an keinem Schnitt etwas zu entdecken. Die dem Lumen der Tube entsprechende Stelle ist teils leer, zum grössten Teil aber mit käsigen Massen angefüllt, die sich der innersten Schicht der Tubenwand anlegen. Diese käsigen, nekrotischen Massen haben sich mit Eosin recht intensiv gefärbt und lassen Kerntrümmer, die nur eine schwache Kernfärbung angenommen haben, erkennen. Die nun folgende innere Schicht, welche der normalen Schleimhaut entspricht und ausserordentlich breit ist, lässt sehr viele von Bindegewebe umgrenzte Epitheloidzellentuberkel erkennen, die meist zentralwärts oder auch mehr peripher eine Riesenzelle mit randständigen Kernen nach dem Langhansschen Typus aufweisen. Zwischen diesen Epitheloidtuberkeln, die bald dichter, bald weiter voneinander liegen, sieht man

nun in annähernd konzentrischer Lage solide Epithelstränge mehrfach geschichtet. Die Zellen haben meist eine kubische Form mit ovalem oder rundlichem Kern, der sich mit Hämatoxylin sehr stark gefärbt hat. Ausser diesen kubischen lassen sich jedoch auch mehr spindelförmige Zellen erkennen, deren Kern länglich gestreckt ist und ebenfalls die Kernfärbung gut angenommen hat. Diese vielfach in der Peripherie der Tuberkel gelegenen soliden Stränge sind von ungleicher Dicke und zeigen auch Verzweigungen. Vielfach bilden die zusammenhängenden Stränge grössere netzartige Gebilde. Selbstverständlich trifft man auch auf runde und ovale solide Zellanhäufungen, die dem Querschnitt jener Stränge entsprechen. Doch hiermit ist das histologische Bild noch nicht erschöpft. Wir sehen in noch weit grösserer Anzahl als die eben geschilderten soliden Stränge einfache und verzweigte schlauchförmige Gebilde, die ein Lumen zwischen sich lassen. Auch Quer- und Schrägschnitte dieser Schläuche treten vielfach zu Gesicht. Häufig sieht man, wie die Schläuche offen an dem Tubenlumen beginnen und sich weit und tief in die innerste Schicht hinein erstrecken unter vielfacher Abgabe von Seitenkanälen. Ausser kleinen rundlichen oder mehr schräggestellten Querschnitten dieser Kanäle finden wir auch eine ganze Menge zystischer Hohlräume. Alle diese letztgenannten Schläuche, verzweigten Kanäle und zystischen Hohlräume tragen ein einschichtiges Zylinderepithel mit basal gestelltem Kern, Flimmerhaare fehlen bezw. sind bei der angewandten Färbung nicht nachweisbar. In den weiteren Kanälen, sowie den Zysten befindet sich vielfach ein homogener, mit Eosin rötlich gefärbter Inhalt, der wohl ein Gerinnungsprodukt ist, ferner abgestossene Epithelien, einzelne oder zu mehreren verschmolzene, auch gelapptkernige Leukozyten und einkernige Rundzellen. Bezüglich der Epithelauskleidung vieler Zysten ist jedoch zu bemerken, dass statt des hohen Zylinderepithels vielfach abgeplattete, mehr kubische Zellen getreten sind. Zwischen Epitheloidtuberkeln, Strängen, Kanälen und Zysten befindet sich ein zellreiches Granulationsgewebe, aber in verhältnismässig nicht sehr bedeutender Ausdehnung.

Die nun folgende, im ganzen dünne Muskelschicht zeigt auffallend viel eingesprengte Bindegewebsbündel, umschriebene und mehr diffuse Rundzelleninfiltrate, ausserdem aber auch in nicht geringer Menge, natürlich viel spärlicher wie in der Schleimhaut, Epitheloidzellentuberkel, die deutlich durch einen bindegewebefaserigen Ring von der umgebenden Muskulatur abgegrenzt sind. Die Blutgefässe zeigen durchweg einen reichlichen Blutgehalt. Wohl gehen die drüsigen Wucherungen und Stränge bis dicht an die Muskulatur, es lässt sich aber nirgends ein Einbruch derselben in die Muskelschicht nachweisen.

Die Serosa erscheint im grössten Abschnitt ihrer Cirkumferenz verdickt, von Leukozyten durchsetzt, ihre Gefässe zeigen sehr starke Blutfüllung. Recht häufig findet man hier wohlausgebildete grosse Epitheloidzellentuberkel mit Riesenzellen und randständigen Kernen, welche stellenweise buckelförmig nach aussen vorspringen. Von Serosaepithel ist nichts wahrzunehmen.

Das Ovarium zeigt auf dem Querschnitt eine verdickte Serosa mit zahlreichen Rundzelleninfiltraten. In der Serosa und dieselbe etwas vorwölbend liegen vereinzelte wohlumgrenzte Epitheloidzellentuberkel mit Riesenzellen. Ferner sieht man in der Rindenschicht viele Primärfollikel. Auch Corpora fibrosa und Follikelzysten fehlen nicht.

Der Nachweis von Tuberkelbazillen ist weder nach der Koch-Ehrlichschen, noch nach der Ziehl-Neelsenschen Färbemethode in den Schnitten der Tube und des Ovarium gelungen. Dagegen sind in der hiesigen Universitäts-Frauenklinik in dem frischen zerquetschten Gewebe der Tube die Erreger gefunden worden.

Nach dieser Beschreibung gebe ich einen kurzen Literaturüberblick, um dann zur Besprechung des Falles überzugehen.

Befunde von epithelartigen Wucherungen in den verschiedenen Wandschichten der Tuben sind in der einschlägigen Literatur vielfach niedergelegt worden.

So finden wir bei Chiari[1]) in der von ihm benannten Salpingitis isthmica nodosa zahlreiche mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidete, teils nur mikroskopisch sichtbare, teils hanfkorngrosse Hohlräume in den knotigen, auf Hypertrophie und Hyperplasie beruhenden Verdickungen der Muskelschicht der Tube. Bei genauer mikroskopischer Untersuchung gelang es ihm mehrfach, die Entstehung dieser Zysten vom Schleimhautepithel der Tube abzuleiten, indem er mit Zylinderepithel ausgekleidete handschuhfingerartige Fortsätze der Schleimhaut durch die Muscularis mucosae bis tief in die Muscularis tubae verfolgen konnte. Und besonders häufig traf er gerade in der Nähe dieser Fortsätze auf die vorhin beschriebenen Hohlräume. Da nun aber die Mukosa Zeichen älterer entzündlicher Prozesse aufwies, führte er die Ausstülpungen und Abschnürungen von Teilen der Schleimhaut auf die Entzündung und Schwellung der Tubenschleimhaut zurück. Diese Ausstülpungen bewirkten durch ihren Reiz auf die Muskulatur zur Kontraktion schliesslich die Hypertrophie, die Knotenbildung.

Einen ganz ähnlichen Fall beschreibt von Franqué[2]). Be-

[1]) Zeitschrift für Heilkunde. Bd. VIII. 1887.

[2]) Zeitschrift für Geburtsh. und Gyn. Bd. 42. 1900.

sonders die rechte Tube hat zwei charakteristische haselnussgrosse Anschwellungen an ihrem uterinen Ende. Das mikroskopische Bild ergibt an den knötchenförmigen Verdickungen stark entwickelte Muskulatur und in dieselbe eingelagert die mannigfachsten epithelialen Formationen in Gestalt enger drüsiger Gänge und sehr verschieden geformter Zystchen. Im übrigen sprach das Bild für eine abgelaufene, sehr chronisch verlaufende interstitielle Entzündung. Nach langem Suchen gelang es auch eine Erklärung für die Entzündung in dem Befund von Riesenzellen in der Serosa und Muskularis zu finden. Desgleichen konnte auch der Zusammenhang zwischen Tubenlumen und dem drüsigen Kanal- und Zystensystem sicher gestellt werden. Er hält also die äusserst chronisch verlaufende Tubentuberkulose als Ursache für die adenomatösen Wucherungen.

Auch Kehrer[1]) hat einen Fall von Salpingitis isthmica nodosa mit nachgewiesener Tuberkulose beschrieben, wo besonders die Zystenbildung derart in den Vordergrund trat, dass schon makroskopisch die konzentrischen dicken Muskelschichten siebartig von Hohlräumen durchsetzt waren. Eine Verbindung zwischen den Hohlräumen und der Tubenlichtung nachzuweisen, war auch in diesem Fall gelungen. Unter den verschiedenen Ursachen für die Entstehung solcher Zysten gibt er auch wie Martin[2]) die Verklebung und Verwachsung von entzündeten Schleimhautfalten an, nachdem sie ihr Oberflächenepithel eingebüsst haben. Nach Martin kommt es zu einem wirren Durcheinander der in die Tiefe reichenden drüsenähnlichen Ausbuchtungen — Salpingitis follicularis.

Weitere Fälle von Salpingitis isthmica nodosa sind noch von Hegar[3]), Alterthum[4]), Kunradt[5]), Bulius[6]), Schauta[7]), Stolper[8]) und anderen beschrieben worden.

Der von Kunradt[5]) veröffentlichte zweite Fall von Tubentuberkulose hat mit dem von mir beschriebenen viel Ähnlichkeit bezüglich des mikroskopischen Befundes. Das Tubenlumen ist teilweise mit Granulationsgewebe ausgefüllt, von diesem Hohlraum ragen solide Epithelialzapfen sowie mit Epithel ausgekleidete Schläuche in das tuberkulöse Gewebe hinein und erstrecken sich bis zur Muskelschicht.

---

1) Beiträge z. Geb. u. Gyn. V. 1902.
2) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XIII. 1886.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1897.
4) Hegars Beiträge. Bd. III. 1900.
5) Arch. f. Gyn. Bd. 65.
6) Deutsche gyn. Ges. 1907. Leipzig.
7) Arch. f. Gyn. Bd. 33.
8) Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XI. 1900.

Viele davon sind quer getroffen, so dass wir ein buntes Durcheinander von Zapfen, Lumina und Granulationsgewebe haben, welches bei oberflächlicher Betrachtung den Eindruck einer malignen Neubildung machen könnte. Kunradt erklärt diese epithelialen Gebilde nicht nur durch Verklebung von Schleimhautfalten entstanden, sondern für atypische Epithelwucherungen. Ein Hauptgewicht muss wohl auf die grosse Zahl der Zapfen und Schläuche und auf den Umstand gelegt werden, dass das Epithel so tief im Granulationsgewebe gefunden war.

Es müssen nun noch ganz besonders die Arbeiten von Wolff, Münster und Orthmann, Landau und Rheinstein und Stein erwähnt werden, die sich sehr eingehend mit der Frage beschäftigen, ob diese drüsenschlauchartigen Gebilde nur durch Verklebungen zustande gekommen seien wie etwa bei der Salpingitis follicularis, oder ob sie wenigstens z. T. selbständige Epithelwucherungen seien.

Der von Wolff[1]) beschriebene Fall bietet wegen der Kombination der epithelialen Wucherung mit Tuberkulose besonderes Interesse. Das mikroskopische Bild ist kurz folgendes: Statt der normalen Schleimhaut ein als Tumor imponierendes Granulationsgewebe mit massenhaften Riesen- und Epitheloidzellentuberkeln und zwischen diesen Knötchen äusserst zahlreiche, sich vielfach verzweigende, mit Zylinderepithel ausgekleidete Schläuche, die den Eindruck drüsenartiger Gebilde machen. Vielfach ragen auf Querschnitten von der Wand jener Gebilde papillenartige Sprossen in das Lumen hinein. Wolff hält die so reichlich und unregelmässig sich in die tiefsten Schichten der Schleimhaut erstreckenden Zellschläuche nicht nur für Verklebungen und Absprengungen, sondern für Neubildungen im Sinne von Friedländers[2]) „atypischen Epithelwucherungen". Karzinom schliesst er aus, weil diese Epithelwucherungen kein schrankenloses Fortschreiten zeigen. Er erklärt diese adenomähnlichen Wucherungen hervorgerufen durch den Reiz, welchen die Tuberkulose verursacht in Analogie der atypischen Epithelwucherungen, wie sie bei Lupus und Lungenphthise von Friedländer beschrieben sind.

Wenden wir uns zu dem von Münster und Orthmann[3]) beschriebenen Fall von Pyosalpinx auf tuberkulöser Grundlage. Wir finden alle drei Wandschichten des Tubensacks von Tuberkelknötchen durchsetzt, statt der Schleimhaut befindet sich tuberkulöses Granulationsgewebe, welches die Drüsenschicht zum grössten Teil vom Lumen

---

1) Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. VI. 1897. Heft 5.

2) Über Epithelwucherung und Krebs.

3) Arch. f. Gyn. Bd. 29. 1887.

trennt. Mit Drüsenschicht haben jene Autoren die mittlere zwischen Bindegewebe und Muskelzügen einerseits und dem Granulationsgewebe andererseits gelegene Schicht bezeichnet, die vorwiegend aus faserigem Bindegewebe mit sehr zahlreich eingestreuten zylindrischen und rundlichen drüsenschlauchähnlichen Epithelgebilden besteht. Die Absprengung der Drüsenschläuche ist durch die tuberkulöse Schleimhauterkrankung erfolgt, und ihre Wucherung ist als atypische Epithelwucherung — wie von Friedländer beschrieben — zu deuten.

In dem von Landau und Rheinstein[1]) beschriebenen Fall über Epithelwucherung der Tube sehen wir die atypische Epithelwucherung ausschliesslich in der mittleren Schicht, der Muskulatur. Die glatte Muskulatur ist von Rundzellen durchsetzt und enthält miliare Tuberkel. Ausserdem durchziehen aus kubischem Zylinderepithel zusammengegesetzte Stränge in unregelmässiger Anordnung und Dicke nach den verschiedensten Richtungen die Muskelbündel. Statt der Schleimhaut finden wir Granulationsgewebe und in demselben Epithelkanäle infolge verklebter Falten. Auch diese soliden Epithelwucherungen, die keinen destruierenden Charakter in der Muskulatur zeigen, werden den bei Lupus vorkommenden, von Friedländer beschriebenen atypischen Epithelwucherungen gleich geachtet.

Nicht unerwähnt dürfen bleiben die von Stein[2]) beschriebenen vier Fälle von adenomatöser Tubenschleimhautwucherung auf tuberkulöser bezw. gonorrhoischer Grundlage.

Im ersten Fall finden wir Tuberkel in allen Wandschichten der Tube, teilweise ist die Schleimhaut total zerstört und in diffuse käsige Substanz umgewandelt. Vorwiegend finden wir nun unterhalb der verkästen Innenfläche drüsige Gebilde, bald rundlich, bald zystisch erweitert, bald schmal und geschlängelt, bald auch solide Stränge. Stellenweise lässt sich noch ein Zusammenhang zwischen diesen Epithelgebilden und dem Lumen auffinden.

In dem zweiten Fall finden wir ebenfalls alle drei Wandschichten von Tuberkeln durchsetzt. Die schmalen drüsigen Gebilde liegen hauptsächlich in dem Schleimhautbindegewebe und dringen auch an einer Stelle in die Muskulatur ein.

In den beiden mit Gonorrhöe komplizierten Fällen finden wir eine entzündliche Infiltration aller Wandschichten. An die Stelle der Tubenschleimhaut ist ein wirres Durcheinander von Drüsen und zottenartigen Gebilden mit papillären Wandausstülpungen getreten. Die drüsigen Gebilde sind mit einschichtigem Zylinderepithel ausge-

1) Arch. f. Gyn. Bd. 39.
2) Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 17. 1903.

kleidet und enthalten vielfach abgestossene Zellen und Leukozyten. Bei dem ersten Fall sehen wir die drüsigen Gebilde auch unter der Serosa, bei dem zweiten als zarte Epithelstränge und enge mit Epithel bekleidete Röhren bis in die Muskularis eindringen.

Stein gibt nun zu, dass gewiss einige Drüsenschläuche durch Verklebungen benachbarter Falten entstanden sein mögen, dass aber doch auch viele epitheliale Wucherungen vorliegen, weil die Schlängelungen und Erweiterungen der Drüsen nur durch eine Zunahme der die Wand bekleidenden Epithelien hervorgebracht werden können. Das Zustandekommen dieser Wucherungen sei so zu denken, dass bei chronischen Entzündungen der Schleimhaut zunächst die epithelialen Bestandtheile aus ihren spezifischen Nachbarschaftsbeziehungen gelöst und somit zur Entfaltung ihrer latenten Wachstumskraft veranlasst werden.

Zum Schluss sei noch der adenomatösen Schleimhautwucherung in Uterus- und Tubenwand von Robert Meyer[1]) gedacht. Er hält sie für postfötal, und zwar kommen die Wucherungen der Tubenschleimhaut durch alle Wandschichten nicht allein bei Tuberkulose und Gonorrhöe vor, sondern bei entzündlichen Prozessen aller Art. Nach seinem Urteil verursachen die entzündlichen Reize die hyperplastischen Veränderungen an der Tubenschleimhaut und Muskulatur.

Nach dieser Vergleichung unseres Falles mit ähnlichen der Literatur möchte ich einige Punkte zur Besprechung bringen, die ein allgemein pathologisches Interesse haben. Zuvor wollen wir nochmals eine ganz kurze Zusammenfassung zur Hervorhebung der wichtigsten mikroskopischen Befunde geben. Es liesse sich da etwa folgendes sagen: In der der Schleimhaut entsprechenden Schicht der Tube finden sich zahllose Epitheloidtuberkel und zwischen diesen solide verzweigte Epithelstränge, die zweifellos von den Schleimhautfalten abstammen. Wenn wir von drüsigen Wucherungen im folgenden sprechen, so geschieht das wegen der morphologischen Ähnlichkeit der vorliegenden Gebilde mit echten Drüsenwucherungen; über die Auffassung der Histologie der normalen Tube soll damit natürlich kein Urteil abgegeben werden. — Es kann im vorliegenden Falle keinem Zweifel unterliegen, dass die Schleimhaut ausserordentlich stark verdickt ist, wir können daher den Prozess in die Kategorie der Salpingitis proliferans einreihen, eine Namengebung, welche allerdings nicht viel besagt.

Es muss auf den ersten Blick die Ähnlichkeit der vorliegenden Bilder mit Karzinom auffallen, worauf ja, wie aus der Literatur

---

1) Virchows Arch. Bd. 172. 1903.

übersicht hervorgeht, von verschiedenen Autoren, die ähnliche Bilder hatten, hingewiesen wurde (Landau und Rheinstein, Robert Meyer u. a.). Wir müssen daher zunächst für unsere Diagnose erläutern:

1. Worin ist die Ähnlichkeit der vorliegenden Wucherung mit Karzinom gegeben?
2. Worin besteht der Unterschied gegenüber dem Karzinom, mit anderen Worten: Warum liegt hier trotz der oberflächlichen, ja der weitgehenden Ähnlichkeit kein Karzinom vor?

ad 1. Die Ähnlichkeit ist durch die verzweigten drüsenähnlichen soliden Schläuche gegeben. Es scheint auf den ersten Blick, als ob es sich hier nicht einfach um eine vermehrte Faltenbildung, um eine Hypertrophie der Schleimhaut handeln kann. Zwei Merkmale führen vielmehr eine Karzinomähnlichkeit herbei: erstens sind die Drüsenschläuche solide, zweitens haben die Epithelzellen der drüsenähnlichen verzweigten Schläuche ihre Form geändert, sie zeigen im morphologischen Sinne eine „Anaplasie“. Wir finden keine Zylinderepithelien mehr, sondern kubische Zellen mit stark färbbarem Kern, ferner zahlreiche abgeplattete, fast spindelförmige Zellen. Die Drüsenschläuche, wie wir die Gebilde kurzweg nennen wollen, sind verzweigt und machen stellenweise den Eindruck, als ob mehrschichtige Zelllagen die Schläuche zusammensetzten, die ein Lumen nicht mehr erkennen lassen. Wir werden daher nicht von einem adenomähnlichen Bau, sondern nur von einem karzinomähnlichen reden können.

ad 2. Dennoch dürfen wir nicht Karzinom diagnostizieren. Ganz abgesehen davon, dass der klinische Befund gar keine Anhaltspunkte bietet, dürfen wir auch nach dem histologischen Bild nicht Karzinom diagnostizieren, es fehlt das „destruierende Wachstum“, wir finden, dass die Muskulatur gänzlich unberührt von der Wucherung geblieben ist, nirgends findet ein Einbruch in die Muskularis statt, dieselbe zeigt nirgends durch die drüsige Wucherung eine Zerstörung.

Wir müssen uns noch darüber klar werden, ob etwa eine „adenomatöse Wucherung“ der Schleimhaut, ein „Adenom“ anzunehmen ist. Es wird von der Begriffsbestimmung abhängen, ob wir eine solche Bezeichnung zulassen wollen, ich glaube, dass wir die Bezeichnung „Adenom“ nur für abgegrenzte Gebilde im Sinne eines Blastoms gebrauchen sollten. Hier haben wir es mit einer flächenhaft ausgebreiteten Wucherung zu tun. Nun kann ja gewiss ein Blastom auch flächenhaft ausgebreitet sein, und ebenso gewiss wird sich eine sichere Grenze zwischen Adenom und Drüsenwucherung, besonders Schleimhautwucherung nicht finden lassen; ich meine aber, dass wir auch hier für die Tube etwa an denselben Grundsätzen festhalten müssen,

wie für die Schleimhautwucherungen des Darmkanals. Danach halte ich Adenom nicht für eine zutreffende Bezeichnung, man würde bei einer entzündlichen Wucherung der Schleimhaut im Darmkanal auch nicht von „Adenom“ reden. Wir müssen uns nach der Lage der Dinge hier folgendes vorstellen. Die Schleimhaut wurde stark hypertrophisch und dementsprechend, wie wir das bei anderen Prozessen in der Tube ja ebenfalls kennen, sehr stark in Falten gelegt. Die Wände der Falten werden gegeneinander gedrückt, und es kam daher zu einem völligen Schwund der zwischen den Falten sich ursprünglich findenden Spalten. Die Zellen der Schleimhaut gegeneinander gedrückt verloren ihre Zylindergestalt, flachten sich ausserordentlich ab und gingen so die durch mechanische Momente so oft bedingte „Metaplasie“ der Zylinderepithelien ein. Es ist damit also keine eigentliche Metaplasie der Zellen angenommen, vielmehr die Formänderung der Zellen in Analogie zu den Erscheinungen gesetzt, die wir z. B. an Zylinderepithelien in grossen, prall gefüllten Zysten beobachten können. Freilich bleibt die Vielgestaltigkeit der Zellen der „Drüsenschläuche“ auffallend. Wir müssen wohl annehmen, dass nach diesem Flächenwachstum der Schleimhaut es auch zu einer echten Wucherung in die Tiefe kam, d. h. dass manche, vielleicht die Mehrzahl der Epithelstränge sofort als solide Gebilde wuchsen.

Es ist mit dem Gesagten schon eine Andeutung über die formale Genese der Schleimhautwucherung gemacht worden, mit der wir uns hauptsächlich beschäftigen wollen und an deren Erörterung wir einige Bemerkungen allgemeiner Art knüpfen wollen. Die zahlreichen Epitheloidtuberkel der Schleimhaut — in geringerer Anzahl finden sich solche auch in Muskularis und Serosa — rechtfertigen wohl die Annahme, dass die Tuberkulose der Schleimhaut die Epithelwucherung ausgelöst hat. Ich möchte hierbei bemerken, dass die zahlreichen Riesenzellen der Tuberkel z. T. direkt Zusammenhang mit den gewucherten Epithelien erkennen lassen, so dass die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, dass ein gut Teil der Riesenzellen als epitheliale anzusehen sind. Doch will ich die Frage der Herkunft der tuberkulösen Riesenzellen, über die ja eine grosse Literatur besteht, hier beiseite lassen. Betonen möchte ich vielmehr, dass nach Lage der Dinge es hier wahrscheinlich erscheint, dass ein primärer Prozess im Bindegewebe die Epithelwucherung ausgelöst hat. Wir sehen hierin eine Ähnlichkeit der in Rede stehenden Wucherungen des Epithels mit der Epithelwucherung, die nach entzündlichen Prozessen des Bindegewebes in der Haut auftreten kann, und die bekanntlich von Ribbert mit der Karzinomentstehung in Zusammenhang gebracht worden ist. Die Tuberkulose

darf in dieser Beziehung, d. h. in der Auslösung der Epithelwucherung den entzündlichen Veränderungen gleichgestellt werden. Das beweisen die Wucherungen der Epithelien bei Lupus. Bekanntlich kann es auf Grund einer lupösen Erkrankung zu Karzinom kommen (Lupuskarzinom)[1]. Der von Rokitansky z. Z. behauptete Gegensatz von Tuberkulose und Karzinom ist ja eher durch die Ribbertsche Theorie umgekehrt worden, nach der Ribbertschen Theorie lässt sich ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis des Karzinoms von Tuberkulose denken.

Hier hätten wir eine Abhängigkeit der Epithelwucherung von Tuberkulose. Es ist oben auseinandergesetzt worden, weshalb wir nicht Karzinom diagnostizieren dürfen. Es liesse sich nun die Frage aufwerfen, ob nicht beginnendes Karzinom vorliegt. Natürlich könnte es sich nur um ein „multizentrisches" handeln, die karzinomatöse Wucherung würde hier aus einer diffusen Schleimhautwucherung hervorgehend gedacht werden müssen. Es ist noch in den letzten Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft zur Genüge gezeigt worden, warum eine solche Annahme nicht statthaft ist. Wir können ein Vorstadium des Karzinoms, das histologisch noch nicht ausgesprochenes Karzinom ist, d. h. kein destruierendes Wachstum zeigt, eben überhaupt nicht diagnostizieren.

Die Beziehung zwischen tuberkulöser Veränderung des Bindegewebes und Epithelwucherung muss hier wahrscheinlich als durch einen chemischen Reiz vermittelt gedacht werden. Mannigfache klinische und experimentelle Erfahrungstatsachen weisen darauf hin, dass durch einen chemischen Reiz Auslösung einer Epithelwucherung zustande gebracht werden kann. So vor allem sind es die experimentellen Erfahrungen der neueren Zeit, die Versuche B. Fischers[2]) mit Scharlachöl am Kaninchenohr, die eine derartige chemische Beeinflussbarkeit der Epithelwucherung wahrscheinlich machen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Schwalbe für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen besten Dank auszusprechen.

Kurzgefasster Überblick über die vorliegende Arbeit.

Es wird ein Fall von Salpingitis tuberculosa behandelt, der durch eigentümliche Epithelwucherung sich auszeichnet.

---

[1]) Ashihara, Lupuskarzinom. Arch. f. Derm. Bd. 57. 1901.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 42.

Es folgt zunächst die Krankengeschichte, dann die makroskopische und weiterhin die mikroskopische Beschreibung des Präparates. Sodann gebe ich einen kurzen Literaturüberblick über ähnliche aufgezeichnete Fälle und komme schliesslich nach nochmaliger kurzer Hervorhebung der wichtigsten mikroskopischen Befunde zur Besprechung einiger Punkte, die ein allgemein pathologisches Interesse haben.

Die in der verdickten Schleimhaut vielfach um Tuberkelknötchen angeordneten soliden Epithelstränge erregen den Verdacht auf Karzinom. Ihre Ähnlichkeit mit Karzinom beruht darauf, dass die Epithelstränge solide sind, und ihre Zellen eine Anaplasie eingegangen sind. Trotzdem darf nicht Karzinom angenommen werden, weil wir nirgends ein destruierendes Wachstum beobachten können. Ich bin der Ansicht, dass die Tuberkulose die Epithelwucherung ausgelöst hat in gleicher Weise, wie die Epithelwucherungen bei Lupus entstehen, und möchte ganz besonders dem chemischen Reiz der Tuberkulose, d. h. den durch sie entstandenen Toxinen einen Einfluss zuerkennen.

Erklärung der Zeichnung.

(Querschnitt der Tube.)

1. An die Mucosa tubae angrenzender Abschnitt der Muscularis tubae, der übrige Abschnitt Mucosa.
2. Epitheloidzellentuberkel mit zentral gelegener Riesenzelle.
3. Riesenzelle.
4. Konzentrisch um Tuberkel angeordnete solide Epithelstränge.
5. Verzweigte solide Epithelstränge von ungleicher Dicke.
6. Grosser Epitheloidzellentuberkel mit bindegewebsfaseriger Umgrenzung und je einer zentral und einer peripher gelegenen Riesenzelle.
7. Schlauchförmige Gebilde der Epithelien mit einem Lumen mehr auf dem Längsschnitt.
8. Dieselben Epithelgebilde wie 7 auf dem Querschnitt.

Schwache Vergrösserung Leitz, Okular 1, Objektiv 3.



Aus der Neuen Heilanstalt für Lungenkranke zu Schömberg, O.-A. Neuenbürg bei Wildbad. Dirig. Arzt: Dr. G. Schröder.

Unsere Erfahrungen mit Serum Marmorek.

Von

Dr. K. Kaufmann,
II. Arzt der Anstalt.

Die günstigen Resultate, über die von verschiedenen Seiten bei Anwendung mit Serum Marmorek berichtet worden war, bestimmten uns, Ende 1906 eine Reihe von Patienten mit diesem Serum zu behandeln. Die folgende kleine Zusammenstellung dieser Fälle, deren Behandlung abgeschlossen ist, soll nur einen weiteren Beitrag zur Kasuistik und zur Bewertung dieser Therapie geben. Auf theoretische Erörterungen des Marmorekschen Serums und auf Literaturangaben soll nicht eingegangen werden, um Bekanntes nicht zu wiederholen. (Ein gutes Sammelreferat mit eingehender Besprechung der Theorien Marmoreks befindet sich von Dr. F. Köhler im Heft 2, I. Jahrgang des Internationalen Zentralblattes für die gesamte Tuberkulose-Literatur.) Die nach diesem zusammenfassenden Berichte erschienenen Arbeiten bringen ebenso wie die ersteren günstige und ungünstige Urteile. Man kann sich aber doch nicht dem Eindruck verschliessen, dass die Anwendung des Serum Marmorek weniger häufig stattfindet, dass die Zahl der Anhänger nicht zugenommen hat und dass man dem Serum Marmorek seiner nicht immer eklatanten Erfolge wegen jetzt etwas skeptischer als früher, als es noch ein neues Tuberkulosemittel war, gegenübersteht. Im ganzen ist es jetzt auch noch so, dass die Berichte der Chirurgen günstiger lauten, die der Lungenärzte mit Ausnahmen weniger günstig. Unsere Erfahrungen sollen weiterhin ein kritisches Urteil bilden helfen.

In der Applikationsart des Serums richteten wir uns ganz nach den von Marmorek gegebenen Anweisungen. Wir wollten zunächst

die rektale Anwendungsweise benutzen und das Serum zeitlich so geben, dass wir die ganze Menge auf 3 Serien verteilten. Die ersten beiden Serien von je 3 Wochen beabsichtigten wir in einem Abstand von 2—3 Wochen aufeinander folgen zu lassen; bei einem deutlichen Erfolg wollten wir nach der zweiten Serie 4—5 Wochen warten und dann nochmals 2—3 Wochen behandeln. Die Behandlung sollte täglich geschehen mit 5 ccm Serum, dem Inhalt eines Fläschchens. Später entschlossen wir uns der von anderer Seite damit gemachten guten Erfahrungen wegen, die subkutane Methode anzuwenden, eventuell mit der rektalen zu verbinden. Wir hielten im wesentlichen diese Vorschriften, wie sich unten im näheren zeigen wird, inne, wichen nur insofern ab, als wir die III. Serie meist auch schon nach 2—3 Wochen gaben, weil wir nach der II. nie den deutlichen Erfolg sahen, um die beabsichtigte längere Zeit von 4—5 Wochen warten zu wollen.

Die tägliche rektale Behandlung ging so vor sich, dass kurz nachdem der Dickdarm nach der natürlichen Entleerung mit einem Klysma ausgewaschen worden war, die meist auf Körpertemperatur erwärmten 5 ccm Serum unter Druck mit einer gewöhnlichen Glyzerinspritze eingespritzt wurden. Der Patient musste danach 1 Stunde lang in liegender Stellung verbleiben, $^1/_2$ Stunde auf der linken Seite, $^1/_2$ auf der rechten liegen; hatte meist vor Ablauf von 24 Stunden keine Entleerung. — Die subkutane Applikation des Serums geschah unter den aseptischsten Kautelen — eine Infektion haben wir auch nicht zu verzeichnen —; wir fingen mit $2^1/_2$ ccm Serum an, spritzten dieses Quantum einen Tag um den andern im ganzen 5—7 mal, stiegen dann allmählich auf die ganze Menge von 5 ccm, auch hier in 3 Serien mit 2—3 Wochen Pause, jede Serie zu 13 Fläschchen. Wie schon jetzt bemerkt sein mag, konnten wir diese Behandlungsart nur in einem einzigen Falle wirklich zu Ende führen.

Während der Behandlung wurde täglich kontrolliert: die Temperatur zweistündlich, Atmung und Puls morgens und abends, die Sputummenge einmal; wöchentlich: der Lungenbefund, das Gewicht, der Urin auf Vorhandensein von Eiweiss und Diazo; monatlich: der Auswurf auf Bazillen; zu Beginn und Ende der einzelnen Serien oder der ganzen Kur: der Blutdruck und der Blutbefund nach Arneth.

Die Auswahl der Patienten geschah nach folgenden Gesichtspunkten: Leichte Kranke schienen uns zur Bewertung des Mittels ungeeignet; sie werden meistens auch ohne spezifische Therapie gesund — und damit bequemer, denn abgesehen davon, dass die spezifische Behandlung mancherlei Unannehmlichkeiten mit sich bringt,

kostet sie meist mehr Geld und Zeit. Prüfungen eines Mittels an Leichtkranken lassen sich nur bei einem grossen Material machen, wenn man die beiden grossen Gruppen der spezifisch und nicht spezifisch Behandelten gegenüberstellt und sie bezüglich der Schnelligkeit des Erfolges und seiner Dauer vergleichen kann. Kranke in vorgeschritteneren Stadien, bei denen mit den gewöhnlichen Massnahmen manche Symptome (wie Fieber, Appetitlosigkeit etc.) nicht weichen wollten, bei denen man mit der gewöhnlichen Behandlung und dem damit Erreichten auf einem gewissen toten Punkt stehen blieb, die aber immerhin noch keine schlechte Prognose hatten, hielten wir für geeigneter. Ein Spezifikum musste da zeigen, was es leistet. Wenn es etwas helfen sollte, musste eher eine Wendung als unter gewöhnlichen Umständen zum Bessern eintreten, mussten hartnäckige Symptome schwinden, musste der Erfolg im ganzen besser sein und unbedingt länger andauern. Um das letzte Moment vor allem zu prüfen, warteten wir mit einem abschliessenden Urteil auch bis jetzt, damit wir annähernd ein Jahr nach beendeter Behandlung den Dauererfolg bei der grössten Anzahl der Anfälle kennen lernten. — Wir haben ürbigens nicht nur derartige Fälle behandelt; wir haben eine ganze Reihe darunter, die gewiss auch so vorwärts gekommen wären und eine durchaus günstige Prognose hatten; es wurde aber auch bei ganz schweren Kranken das Serum angewandt, um bei ihnen gewissermassen einen letzten Versuch zu machen.

Im einzelnen verhielten sich die behandelten Fälle folgendermassen:

A. I. Zunächst die rektal behandelten Fälle, bei denen die Behandlung in der vorgeschriebenen Weise durchgeführt werden konnte. (Die Krankengeschichten sind mit Absicht recht eingehend angegeben, um so zu ermöglichen, aus ihnen auch objektiv ein klares Bild über den Verlauf der Fälle unter dem Einfluss des Serums zu gewinnen.)

1. H. M., 28 J, aufgenommen am 6. IX. 1906. R. II. L. I.: Dämpfung über rechtem Oberlappen, zahlreiche trockene Geräusche, über unteren Partien reichliche bronchitische Rhonchi, linke Spitze leichter gedämpft, Geräusche spärlicher aber feuchter. Komplikationen: Emphysem, Bronitis, Asthma. Tuberkelbazillen im Auswurf. Sputummenge sehr reichlich; 450 ccm im Tag. Wechselnde Temperatur. I. Marmorekserum-Serie vom 26. XI. bis 16. XII. 1907. Keinerlei Einfluss währenddem und danach auf Temperatur, Puls, Blutdruck, Atmung, keine Beeinflussung des Asthmas, aber auch keinerlei Änderung im Lungenbefund. — II. M.-S.-S. vom 1. I. bis 29. I. 1907. Zu Beginn Auswurfmenge etwas verringert, Geräusche auf der Lunge ein wenig trockener. Temperatur noch subfebril, um 37,4. Pulszahl zwischen 80—90 Schlägen. Gewichtsabnahme von 2 Pfund. Am 2. II. pleuritische Erscheinungen r. h. u., auch die Bronchitis, die erst besser geworden war, nimmt wieder zu

— III. M.-S.-S. vom 18. II. bis 20. III. 1907 ebenfalls ohne jede Unterbrechung oder besondere Störung gegeben. Über Lunge Befund unwesentlich geändert, Rhonchi etwas spärlicher. Bronchitis und Asthma unverändert, Temperatur noch subfebril, Tbc. +. Anfang III. 1907 ausgesprochene Pleuritis sicca r. u. mit leichtem Fieber, in einigen Tagen wieder behoben. Befund bei der Entlassung am 31. V. 1907 nach Reichenhall: Auch über l. Lungenspitze Rhonchi trockener und beiderseits spärlicher. Zerstreutes Giemen über unteren Lungenpartien. Temperatur noch immer leicht gesteigert. Gewichtsabnahme von weiteren 5 Pfund; Appetit schlechter. Sputummenge auf 300 ccm vermindert. Tbc. noch vorhanden. Blutbild nach Arneth hatte sich gebessert.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
3. XII. 06	—	—	7	2	15	17	8	4	14	8	7	—	5	3	5	4	1	—	—	13500
21. XII. 06	—	—	9	3	23	11	8	3	20	8	8	—	3	1	3	—	—	—	—	10900
11. III. 07	—	—	1	1	25	9	3	8	8	24	9	1	4	—	6	—	1	—	—	8900

Spätere Nachricht des Patienten im Frühjahr 1908: Lungenerscheinung mit viel Auswurf und Atemnot nicht zum mindesten gebessert. Infiltration des linken Stimmbandes. Nierenentzündung.

Zusammenfassend mit Berücksichtigung der eventuellen Wirkung des Serum ist nach der angeführten Krankengeschichte zu sagen, dass kombiniert mit der hygienisch-diätetischen Behandlung ein Erfolg am Ende der Kur, was die Lungenerscheinungen anbelangt, zu verzeichnen war: der tuberkulöse Katarrh hatte abgenommen und war trockener, ebenso waren die Begleiterscheinungen der Bronchitis und des Asthmas besser geworden. Das Serum hatte aber nicht verhindert, dass nach Abschluss der Behandlung damit eine wenn auch leichte, aber doch sicher tuberkulöse Pleuritis einige Zeit bestand, ausserdem war kein Einfluss auf das Allgemeinbefinden festzustellen, Temperatur war noch immer labil. An Gewicht hatte Patient sogar 5 Pfund verloren. — Der Dauererfolg war so gut wie negativ. Nach dem Bericht ein Jahr später waren die Lungenerscheinungen mindestens die alten, eine neue tuberkulöse Erkrankung des Kehlkopfes aufgetreten, als weitere neueste Komplikation eine Nephritis.

2. Frl. Gl., 28 J., aufgenommen 16. VI. 1908. Heredität. R. I. L. II. Beide Spitzen infiltriert; über rechter Spitze mässig knatterndes Rasseln, etwas weiter ausgedehnt über linken Oberlappen, hier ausserdem bis unterhalb des Angulus scapulae pleuritisches Reiben. Wenig Auswurf, keine Tuberkelbazillen, Subfebrile Temperaturen, Anämie. — Beginn der I. M.-S.-S. am 10. XII. 1906. Nach Injektion der 4. Flasche am 13. XII. trat bei Patientin ein noch nicht beobachteter

Zustand auf, der wohl nur als Serumreaktion anzusprechen ist: Plötzliches Emporschnellen der Temperatur bis 39,5, starke Kopfschmerzen und heftige Schmerzen in den erkrankten Lungenpartien, vor allem auf linker Seite, wo auch objektiv frischere Erscheinungen in mehr Katarrh und Pleuraschaben nachzuweisen ist. Am andern Tag Temperatur wieder normal, nur Schmerzen bestehen noch, in geringerem Masse allerdings und sie mit etwas trockenem Husten bleiben auch bestehen bei der Fortsetzung der I. M.-S.-S. am 28. XII. bis zur Beendigung am 10. I. 1907. Im ganzen keine weiteren Störungen durch M.-S. in dieser Zeit, kein Einfluss auf Puls, Temperatur, Blutdruck und Atmung festzustellen. Gewicht ist leicht gestiegen. — Bei Beginn der II. M.-S.-S. am 1. II. 1907 Geräusche auf Lunge etwas trockener. Unterbrechung wieder am 8. II. nach der 9. Flasche nötig, da ein kollapsartiger Zustand mit Schwindel und tiefem Temperatursturz eingetreten war. Später fortgefahren und am 3. III. 1907 II. M.-S.-S. beendet. Prozess auf Lunge reicht jetzt eher etwas weiter nach unten, rechte Spitze ist etwas trockener. Allgemeinbefinden weniger gut, Mattigkeitsgefühl und Gewichtsabnahme. — III. M.-S.-S. vom 1. IV. — 15. IV. 1907 ohne erheblichen Zwischenfall; nur der Puls in der ganzen Zeit etwas frequenter und öfters die alten Schmerzen in der linken Pleura. — Bei der Entlassung 8. V. 1907: kaum eine Besserung des Lungenbefundes, Prozess hat rechts noch weiter an Ausdehnung, fast um 1/2 Handbreite zugenommen, die Rhonchi sind über den Spitzen allerdings etwas trockener. Während der II. und III. M. S. S. verlor Patientin an Gewicht 8 Pfd. Die subfebrilen Temperaturen bestanden noch. Das Arnethsche Blutbild hat sich etwas gebessert.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12^h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
12. XII. 06	—	2	34	5	22	13	2	—	9	10	—	—	2	—	1	—	—	—	—	6000
16. I. 07	—	1	31	5	20	22	7	1	8	2	2	—	—	1	—	—	—	—	—	6000
16. IV. 07	—	—	13	5	24	21	7	3	13	9	4	—	1	—	—	—	Viel Eosinophile			6500

Nachrichten im März 1908 von Arzt und Patientin sagen aus, dass das Allgemeinbefinden sich wieder gebessert habe mit einer Gewichtszunahme von 8 Pfd. Husten und Auswurf bestehen noch. Im objektiven Lungenbefund keine Änderung. Temperatur etwas besser.

Während der Anwendung des Serums und kurz danach ist auf der Lunge so gut wie keine Besserung — eher eine kleine Verschlechterung durch Ausbreitung des Prozesses — erzielt worden. Das Gewicht ist gefallen. Auffallend war nach der 4. Seruminjektion die Reaktion mit Fieber, Schmerzen, Abgeschlagenheit, frischeren Erscheinungen auf der Lunge und der leichte Kollaps nach der 8. Flasche der II. Serie. Abgesehen von einer leichten Pulsbeschleunigung während der III. Serie, war sonst kein Einfluss auf die Herztätigkeit zu bemerken, ebenso keine Erscheinungen von seiten der Nieren. Temperatur war die gleiche subfebrile geblieben. —

Im Verlaufe des nächsten Jahres ist scheinbar eine leichte Besserung eingetreten. Den Gewichtsverlust holte Patietin ein. Als Zeichen, dass auch der Lungenbefund sich gebessert hat, ist der einige Zehntel betragende Temperaturabfall anzusehen. Ganz normal ist die Temperatur auch jetzt noch nicht und klinisch auf der Lunge wenig verändert.

3. Frl. P., 27. J., aufgenommen 3. V. 1906. Heredität. R. III. L. I., rechter Oberlappen ausgedehnt infiltriert, Zeichen von Zerfall, Kavernen, hier reichlich fein- bis grossblasiges Rasseln, über Mittellappen nur Katarrh, über Basis rechts pleuritische Verwachsungen, linke Spitze nur leicht infiltriert, zerstreutes, mehr trockenes Rasseln. Viel Auswurf, Tuberkelbazillen reichlich darin. Fieber bis 38,5°. — I. M.-S.-S. vom 6. XI.—28. XI. 1906 — einige Tage während der menses wurden, wie immer bei der Menstruation mit den Injektionen ausgesetzt. Nach der 10. Flasche neue Anschoppung über dem rechten Unterlappen, hier mittelblasiges Rasseln. Nach Beendigung der 1. Serie bis zum Beginn der 2. keine wesentliche Änderung im Befund auf der Lunge und sonst, Temperatur dieselbe, Auswurf vermindert, kein Einfluss auf Herz. Gewicht leicht gestiegen. — II. M.-Serie vom 29. XII.—24. III. 1907. Mit den Injektionen musste 2 mal längere Zeit der Menses und sie begleitender höherer Temperaturanstiege wegen ausgesetzt werden. — Auch nach und während der III. M.-S.-S. vom 23. IV.—25. V. 1907 keinerlei Änderungen im Lungenbefund und Allgemeinbefinden: Rechte Lunge noch in gleicher Weise samt der frischeren Erkrankung im Unterlappen affiziert, ebenso die linke Spitze. Eine Bronchitis, die Ende April auftrat und eine nochmalige Unterbrechung bedingte, hatte sich bis auf Reste zurückgebildet. Auswurfmenge dieselbe, 50—60 ccm, Tuberkelbazillen noch positiv. — Anfang Juli erhebliche Verschlechterung des Zustandes: zuerst diffuser neuer Katarrh über ganzer rechter Lunge mit hohem Fieber, im Anschluss daran ausgedehnte Pleuritis rechts oben. Im weiteren Verlauf aber erhebliche Besserung des ganzen Befundes und Befindens, so dass bei der Entlassung die Geräusche auf der rechten Lunge bedeutend weniger und trockener waren; der Prozess hatte sich nach unten schärfer begrenzt, über der linken Spitze war kaum etwas nachzuweisen. Auswurfmengen erheblich verringert, Tuberkelbazillen nur noch spärlich. Temperatur normal. Arnethsches Blutbild gebessert.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
6. XI. 06	—	1	30	8	32	16	5	—	4	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	11400
6. XII. 06	—	—	35	4	17	22	9	—	8	2	1	—	2	—	—	—	—	—	—	8900
31. VIII. 07	—	—	19	3	35	27	2	2	8	3	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—

Gewichtszunahme von 10 Pfd. Stimmung bedeutend gebessert; Patientin litt zeitweise an schweren Depressionen. — Befund, der am 26. VI. 1908 bei einem kurzen Aufenthalt der Patientin in der Anstalt festgestellt werden konnte, war auf der Lunge etwa derselbe wie bei der Entlassung, die ganze Zeit zu Hause

war es, bis auf wenige Fieberbewegungen um die Zeit der Menses und eine stärkere Darmstörung, bei vorsichtigster Lebensweise gut gegangen. Nur die Nieren, die ebensowenig wie das Herz eine Störung während des ersten Aufenthaltes gezeigt hatten, waren erkrankt, es bestanden Zeichen einer Schrumpfniere.

Das Resultat während der Serumbehandlung war durchaus kein günstiges, noch $1^1/_2$ Monat nach Aussetzen der Kur erhebliche Verschlechterung auf der Lunge, die sich allmählich wieder zurückbildet. Danach Besserung des ganzen Zustandes, der wohl kaum als eine Nachwirkung der Serumbehandlung anzusehen, ebenso wie man natürlich nicht ohne weiteres die Verschlechterung $1^1/_2$ Monat später als Folge des Serums ansehen darf. — Bis jetzt — Dauer von einem Jahr — scheinbar Stillstand der Lungenerkrankung. Verschlechterung des Allgemeinbefindens durch die Nephritis und grössere Labilität des Nervensystems. — Patientin musste beim letzten Aufenthalt hier Beeinträchtigungsideen halber entlassen werden.

4. H. L., 30 J., aufgenommen 18. VI. 1906. Heredität. R. III., L. I—II., rechter Oberlappen stark infiltriert und zerfallen, mehrere grössere Kavernen, r. u. alte pleuritische Verwachsungen. Dämpfung über oberen Teil vom l. Oberlappen, fein und mittelblasiges Rasseln hier. Ziemlicher Auswurf, Tbc. +. Subfebrile Temperatur. — Im Beginn der I. M.-S.-Serie ist dieser Aufnahmebefund schon gebessert, weniger Tympanie über r. Oberlappen, kein Schallwechsel mehr. Rhonchi zäher. 21 Fläschchen M.-S. können bis 15. I. ohne besonderen Einfluss gegeben werden, Puls, Atmung, Blutdruck ohne Besonderheiten. Auffallend ist, dass der Appetit sehr nachlässt während der Injektionen, nach Aussetzen sofort wieder besser wird, nicht nur während der I. Serie, auch während der folgenden. Nach Beendigung der I. Serie Lungenbefund eher schlechter, Auswurfmenge, die nach den ersten 8 Fläschchen sogar zugenommen hatte, noch dieselbe. An Gewicht abgenommen. In der Pause zwischen I. und II. Serie erholt sich Patient wieder mehr, auch der Befund über den älteren erkrankten Lungenpartien bessert sich bis auf neue Erscheinungen r. h. u. mit fein und mittelblasigen Rasseln, sonst r. Oberlappen mehr geschrumpft, l. Spitze trockener. — 11. I. bis 12. II. 1907 II. M.-S.-Serie, die ohne jede Störung bis auf die Appetitlosigkeit vertragen wird. Lungenbefund: r. nur trockenes Rasseln, aber l. v. o. wieder flüssigeres Rasseln. III. M.-S.-Serie vom 17. II. bis 9. III. 1907 bis auf Nachlassen des Appetites ebenfalls gut vertragen. — Bei der Entlassung Anfang April 1907 r. alles gut vernarbt und trocken, l. o. Zeichen von beginnendem Zerfall. An Gewicht 8 Pfd. verloren. Auswurf mit Tbc. besteht noch. Arneth schlechter.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12^h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
21. X. 06	—	1	16	4	21	20	11	—	10	7	9	—	1	—	—	—	—	—	—	12000
4. XII. 06	—	—	16	4	25	19	6	1	15	8	3	—	1	1	1	—	—	—	—	13000
11. III. 07	—	—	25	4	27	21	8	3	5	5	2	—	—	—	—	—	—	—	—	12000

Nachrichten vom Sommer 1908 melden ein schweres Rezidiv, das Patient zu neuem Kuraufenthalt im Süden veranlasst.

Die Wirkung des Serums ist für die Dauer des Gebrauchs und kurz danach kaum eine besondere zu nennen. Die Erkrankung über rechtem Oberlappen, der schon Tendenz zur Vernarbung vor Beginn des Serums trug, ist trotz zeitweiser Ausbreitung des Prozesses nach unten, zum Stillstand gekommen; die Infiltration der linken Spitze ist in Zerfall übergegangen. Das Allgemeinbefinden war durch Appetitlosigkeit und dadurch bedingter Gewichtsabnahme während der Serumapplikation gestört, sonst bestand kein schädlicher Einfluss.

Der Erfolg, der ja schon nach Abschluss der Kur ein teilweise negativer war, war nach Ablauf eines Jahres weiter in Frage gestellt.

5. H. H., 30 J., aufgenommen 7. X. 1906. Heredität. R. II, L. I. Rechter Oberlappen leicht gedämpft, feuchtes feines Rasseln, links oben Schall leicht abgeschwächt, zerstreutes Krepidieren. Auswurfmenge 23 ccm. Tbc. +, Subfebrile Temperaturen. I. M.-S.-Serie vom 23. X. bis 17. XI. 1906. Serum im ganzen gut vertragen. Einer Magenkrise mit Temperatursteigerung wegen, die sich aber auch in der serumfreien Zeit noch öfter wiederholte und so nicht auf das Serum zurückzuführen ist, wurde einige Tage ausgesetzt. Lungenbefund nach Beendigung der I. Serie viel besser: Rechts nur noch spärliche Rhonchi hörbar, links kaum noch etwas zu hören. Auswurfmenge auf 2—3 ccm pro Tag gesunken. Tuberkelbazillen noch vorhanden. Puls, Blutdruck, Atmung ohne Besonderheiten während der Einspritzungen. Temperatur zur Norm abgefallen. Am 8. XII. 1907 wieder erhöhte Temperatur, Schaben über rechtem Oberlappen, hier aber kaum noch Rasseln, über linker Spitze deutlich vermehrte knisternde und knatternde Rhonchi, im Auswurf keine Bazillen. — Am 10. XII. mit II. M.-S.-Serie begonnen und am I. 1. 1907 beendet. Nur am 27. und 28. XII. ausgesetzt, da bei sonst gebessertem Lungenbefund deutlich ein neuer Herd über der Mitte des rechten Unterlappens mit Rasseln auf der Lunge und Schaben an Pleura aufgetreten war. Erscheinungen aber bald wieder besser und fieberfrei bis zum 23. I., wo die Temperatur bis 38,2 stieg und als Grund dafür am 2. II. 1907 eine frischere Erkrankung über dem linken Oberlappen mit reichlichen flüssigen Rasseln, vermehrtem Auswurfe und wieder aufgetretenen Bazillen in Erscheinung trat. Dabei Gewichtsverlust von 3 Pfd. Am 8. fieberfrei und mit III. M. S.-Serie begonnen, die mit Unterbrechungen am 24. III. 1907 beendet wurde. Die Unterbrechungen waren bedingt durch zeitweise Verschlechterungen des Lungenbefundes: frischeren Katarrh, einmal einer ausgedehnten Bronchitis der linken Seite, Temperaturen. Die Erscheinungen bildeten sich aber immer wieder schnell zurück. So war Patient beim Schluss der III. M.-S.-Serie vollkommen fieberfrei, fühlte sich wohl, hatte allerdings noch einen weiteren Gewichtsverlust von 4 Pfd. aufzuweisen. Lunge hatte sich im ganzen gut gebessert, so dass bei der Entlassung am 1. IV. 1907 die rechte Spitze geschrumpft und frei von Katarrh war, über der linken Spitze nur vorn oben noch ganz spärlicher Katarrh bestand; der Auswurf war so gut wie verschwunden und enthielt keine Bazillen mehr. Blutbild nach Arneth besser. —

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 1S	4K 2S	
20. X. 06	—	2	40	8	14	26	4	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7100
5. XII. 06	—	1	22	4	20	15	6	—	22	7	1	—	1	—	1	—	—	—	—	13000
13. I. 07	—	2	24	6	26	21	—	2	10	7	1	—	—	—	—	1	—	—	—	10000
30. III. 07	—	—	13	6	31	22	7	1	15	2	—	—	1	1	—	—	—	—	—	9200

Schon bei der Nachuntersuchung am 10. V. 1907 aber hatte der Katarrh über der linken Spitze wieder zugenommen, auf der rechten Spitze war wieder feuchtes, sogar mittelblasiges Rasseln zu hören, im Auswurf Tuberkelbazillen. — Nachricht Mitte März 1908 vom Patienten und behandelnden Arzt sagt aus, dass seit Januar 1908 ausgedehnterer Katarrh auf beiden Oberlappen aufgetreten sei, Mitte Februar eine Blutung erfolgt und das in Anschluss daran sich einstellende Fieber noch bestünde. Darm ist suspekt auf spezifische Erkrankung. Anfang Sommer ist Patient an seiner Tuberkulose gestorben.

Die Wirkung des Serums ist in diesem Falle eine recht zweifelhafte, ein ständiges Auf und Nieder im Krankheitsbild. Man hat den Eindruck, dass unter dem Einfluss des Serums — dessen Verabreichung Patienten übrigens recht zuversichtlich machte — bis dahin latente Herde aufflackerten und ausgestossen wurden. Einen bleibenden Effekt haben diese Vorgänge ersichtlich nicht gehabt. Das Blutbild nach Arneth hat sich während der Serumkur gebessert, Blutdruck, Atmung, Puls haben nichts Besonderes dabei gezeigt, das Gewicht ist gefallen. — Von einer Dauer einer Wirkung ist durch den erfolgten Tod nicht zu reden.

6. H. F., 25 J., aufgenommen (zum zweitenmal) am 25. XI. 1905. R. III, L. II. Über ganzer rechter Lunge ausgedehnter Prozess, neben Zerfallserscheinungen ausgesprochene Neigung zur Schrumpfung, über unteren Partien erhebliche Verwachsungen; über linkem Oberlappen ebenfalls Zeichen von Infiltration und Zerfall; gross- und mittelblasiges Rasseln. Als Komplikation eine Tuberkulose der Handwurzelknochen. Herz schwach, leichte Stauungserscheinungen. Auswurf reichlich, keine Tuberkelbazillen. — Der gleiche Befund bei Beginn der I. M.-S.-Serie am 4. XII. 1906. Serum wurde ohne jede Störung des Allgemeinbefindens und ohne besonderen Einfluss auf Atmung, Puls, Temperatur und Nieren vertragen. Die Affektion der Handwurzelknochen wird nebenbei energisch lokal behandelt mit 10%igen Jodoformölinjektionen, Bierscher Stauung und Besonnung der Fisteln. Nach beendeter I. M.-S.-Serie über Lunge deutliche Abnahme der Rasselgeräusche links und rechts, auffallend rasch sogar. Die II. und III. M.-S.-Serie wurden in der üblichen Weise in Mengen von je 21 Fläschchen und Intervallen von 14 Tagen appliziert und werden an sich gut vertragen. Der Befund auf der Lunge ist während der Zeit wechselnd, bald flüssigeres bald trockeneres Rasseln, am Ende der Behandlung nimmt der Zerfall auf beiden Spitzen aber deutlich zu. Am

Schlusse der Kur, am 25. VI. 1907, sind über dem rechten wie linken Oberlappen ausgesprochene Kavernensymptome, neben zäheren Rhonchi flüssigeres Rasseln. Im Auswurf sind jetzt Bazillen nachzuweisen. Dabei hat sich das Gewicht gebessert durch eine Zunahme von 10 Pfd. Bei der Entlassung war die Tuberkulose der Handwurzelknochen geheilt, Jodoformölinjektionen waren 4mal gemacht worden, einfache Entleerung des Eiters öfters erfolgt, daneben die oben angegebene Behandlung. Arneth besser. —

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
2. XII. 06	1	—	12	10	19	13	9	1	22	4	6	—	1	—	1	1	—	—	—	9500
2. I. 07	—	1	31	6	27	14	4	2	10	4	1	—	—	—	—	—	—	—	—	10500
26. IV. 07	—	1	3	3	15	17	9	3	14	15	9	—	5	3	2	—	1	—	—	9000

Anfang Sommer 1908 Nachricht vom Tode des Patienten.

Von einem Erfolg des Serums auf den Zustand der Lunge war wohl nichts zu sehen; der Prozess auf der Lunge machte Fortschritte zum Schlechten trotz der Besserung des Allgemeinbefindens mit der Gewichtszunahme und erheblicher Verschiebung des Arnethschen Blutbildes nach rechts. Dass das Serum den Zerfall der Lunge beschleunigt hätte, lässt sich nicht sagen, da der Verlauf voraussichtlich ohne Serum der gleiche gewesen wäre; aber das Serum hat die Erkrankung nicht im geringsten aufgehalten. Der günstige Ausgang der Handwurzeltuberkulose, die ja an und für sich keine ungünstige Prognose bietet, ist wohl zum mindesten ebenso der ausgiebigen Lokalbehandlung als dem Gebrauch des Serums zuzurechnen. — Der nach einem Jahr eingetretene Tod des Patienten zeigt, dass auch das gebesserte Allgemeinbefinden der Tuberkulose keinen Einhalt tun konnte.

7. H. St., 26 J., Heredität. R. und L. II, linker Oberlappen infiltriert, reichliche krepidierende feuchte Geräusche zu hören, links unten chronische Pleuraadhäsionen; rechts oben $^2/_3$ des Oberlappens in gleicher Weise wie links erkrankt. Viel Auswurf und Bazillen. Komplikation mit Tuberkulose des Larynx. — I. M.-S.-Serie vom 5. II. bis 25. VI. 1907 gegeben ohne jede Störung und besonderen Einfluss auf Blutdruck, Allgemeinbefinden, Nieren und die von Anfang an bestehenden leichten Temperaturen. Am Ende der I. Serie auf Lunge ruhiger, Auswurfmenge geringer. II. M.-S.-Serie vom 10. VII. bis 3. VIII. 1907 injiziert; nur vom 13. bis 16. VIII. wegen mittelstarker Blutung unterbrochen, sonst kein Zwischenfall. Temperaturen sind im ganzen noch subfebril, zeigen aber Tendenz zum Steigen. Im Lungenbefund keine Änderung. — Am 18. VIII. Beginn der III. M.-S.-Serie, aber schon nach 15 Flaschen am 1. IX. 1907 abgebrochen. Die Temperatur ist bis 39° gestiegen, der Lungenprozess nimmt an Ausdehnung zu, die

Infiltration wird dichter, der Katarrh reichlicher, Ausbreitung nach unten auf beiden Seiten. Kehlkopf eher etwas besser. Das Allgemeinbefinden, ist nicht erheblich beeinträchtigt. Arneth besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
5. VII. 07	—	1	33	3	33	18	2	—	4	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
31. VIII. 07	—	—	24	1	32	25	3	—	8	3	2	—	1	—	1	—	—	—	—	—

Bis zur Entlassung am 30. X. 1907, die erfolgte, weil keine Aussicht auf Besserung bestand, verschlechterte sich die Lunge weiter. — Ende März 1908 ist Patient gestorben.

Die Behandlung mit dem Serum ist am 1. VIII. abgebrochen worden, weil man sich des Eindruckes nicht erwehren konnte, dass es den ungünstigen Verlauf fast beschleunigte. Einen Einfluss auf das Steigen der Temperatur ihm zuzuschieben, war man auf Grund von Erfahrungen durch andere Fälle entschieden berechtigt. An dem endgültigen ungünstigen Verlauf dem Serum Schuld zu geben, ist zweifelhaft, da die Prognose von vornherein wenig günstig war. Jedenfalls hat aber zum mindesten das Serum weder für die Dauer des Gebrauches noch für später die geringste günstige Wirkung auf den Verlauf der Erkrankung gehabt. —

Bei den nächsten 4 Fällen handelt es sich um Patientinnen, bei denen wir das Serum mehr aus psychischen Gründen und um noch einen letzten Versuch zu machen anwandten. Bei drei von ihnen konnte nicht die ganze Menge gegeben werden, da 2 Fälle schon vor Ablauf der Kur letal verliefen, einer sich als vollkommen aussichtslos auch unter der Behandlung mit Serum erwies.

8. Frl. H., 33 J., aufgenommen am 5. XI. 1907 (zum 2. Male). L. III, R. II. Schall über ganzer rechter Lunge gedämpft, über Oberlappen Tympanie, Schallwechsel, reichliches klingendes Rasseln, Mittel- und Unterlappen infiltriert, hier mittel- und feinblasiges Rasseln, über Basis alte Pleuraverwachsungen. Linker Oberlappen leichter infiltriert, Bronchialatmen über Spitze, geringes Rasseln besonders vorn. Herz nach rechts verzogen. Viel Auswurf mit Tuberkelbazillen. Temperatur erhöht. Beginn der M.-S.-Kur am 12. XI. 1907. Das Serum wird in der üblichen Weise ohne wesentliche Unterbrechung und Störung bis zum Ende der III. Serie am 17. II. 1908 gegeben. Während und nach der I. Serie hat es den Anschein, als ob im Lungenbefund und dem Allgemeinbefinden eine Besserung einträte. Schon vor Beendigung der III. Serie erkrankt auch noch der bis dahin freie linke Unterlappen; die Kavernen im rechten Oberlappen vergrössern sich, im rechten Unterlappen beginnt der Zerfall. Die Temperaturen die

gleichen, um 38°. Das Allgemeinbefinden und der Appetit sind nicht besonders schlecht, das Gewicht sinkt aber. Anfang März machen sich Herzbeschwerden bemerkbar, Mitte März treten Zeichen einer akuten Nephritis (mit Eiweiss und Zylindern im Urin, Ödemen) auf. Der Zustand verschlechtert sich weiter, so dass Patientin am 29. IV. 1908 hoffnungslos nach Hause entlassen wird.

Keinerlei Wirkung des Serums ist zu beobachten. Die Behandlung hält den Prozess nicht auf, der Lungenbefund verschlechtert sich rasch weiter. Da während des Gebrauches des Serums kein Einfluss auf Herz und Nieren zu bemerken war, ist in diesem Falle wohl anzunehmen, dass die späterhin mit der Ausbreitung des Lungenprozesses auftretende Herzschwäche und Nephritis ihre Ursache in der schweren Lungenerkrankung mit ihren toxischen Einflüssen für den Organismus hatten.

9. Frl. M., 32 J., aufgenommen am 12. V. 1907. R. III, L. II. Über ganzem rechtem Oberlappen starke Dämpfung, auf Spitze mit tympanitischem Beiklang, allenthalben bei bronchialen, zum Teil amphorischen Atmen oben, reichliches feuchtes mittelblasiges, klingendes Rasseln. Ränder unten leicht verwachsen. Geringe Schalldämpfung über oberem Teil des linken Oberlappens (²/₃), über Spitze mehr trockenes Rasseln, weiter unten reichliches feuchtes mittelblasiges Rasseln, untermischt mit bronchitischen Geräuschen. Dieser Befund hatte sich bis Oktober 1907 erheblich gebessert, so dass rechts oben kaum noch flüssiges Rasseln zu hören war, rechts unten weniger als früher; Bazillen waren nur noch spärlich vorhanden. Plötzlich Anfang Oktober 1907 akute Verschlimmerung mit hohem Fieber, die bald wieder den obigen Aufnahmebefund ergab. Als sich Zustand nicht besserte, Anfang Dezember 1907 mit M.-S.-Injektionen begonnen. I. Serie am 1. XII. 1907 angefangen. Das Serum wurde auch hier in der Weise wie sonst ohne grössere Unterbrechungen und erheblichere Störungen der beobachteten Funktionen gegeben. Der Prozess auf der Lunge verschlechterte sich rapid; die Kaverne links oben vergrösserte sich schon während der ersten Serie erheblich, nach unten greift die Infiltration auf den Unterlappen über, späterhin tritt starker Zerfall auch auf dem linken Oberlappen auf. Die Zerstörung und Infiltration schreitet unaufhaltsam weiter. Larynx erkrankt. Appetit lässt ganz nach, Gewicht sinkt schnell um 15 Pfd. Die III. M.-S.-Serie konnte nicht mehr gegeben werden. Am 15. II. 1908 ist Patientin gestorben.

Auch hier keinerlei günstige Wirkung des Serums, während der Behandlung schreitet der Prozess rapid vorwärts.

10. Fr. M., 40 J., aufgenommen am 26. II. 1907 (zum 2. Male). L. III, R. II. Ganze linke Lunge leicht gedämpft, Atmung abgeschwächt und hauchend, über ganzer Lunge reichliche, feine feuchte Geräusche, untermischt mit bronchitischen; rechter Oberlappen ebenfalls leicht gedämpft, dieselben Geräusche wie links. Die Larynx ist tuberkulös erkrankt. Viel Auswurf mit Tuberkelbazillen. Hohes Fieber. — 15. XI. bis 8. XII. 1907 I. M.-S.-Serie, II. am 23. XII. in der Anstalt begonnen. Auf der Lunge bessert sich nichts, links tritt Zerfall ein, das Allgemeinbefinden verschlechtert sich erheblich. Am 4. I. 1908 nach Hause entlassen. Die noch restierenden 10 Fläschchen der II. Serie werden noch zu Hause gegeben, aber ohne Erfolg. 7. Februar 1908 stirbt Patientin.

Das Serum ändert im Krankheitsbild auch hier nichts. Zweimal 21 Injektionen lassen wie im vorigen Fall keinerlei günstigen Einfluss erkennen.

11. Fr. L., 40 J., aufgenommen am 20. I. 1907 (zum 2. Mal). R. III, L. III Schall über ganzer linker Lunge gedämpft, oben mit Tympanie, Atmung hier amphorisch, über übrigem Oberlappen bronchial, über ganzer linker Lunge dichter Katarrh mit knatterndem und mittelblasigem Rasseln, besonders rechts oben, hier auch klingend; rechts ist der Oberlappen gedämpft, Atmung hier bronchial, zerstreutes knisterndes und mittelblasiges Rasseln. Viel Auswurf mit Bazillen. Starke Anämie. Fieber mittleren Grades. I. M.-S.-Serie vom 21. I. bis 10. II. 1908. Erfolg auf der Lunge in der Zeit kein nennenswerter. Allgemeinbefinden mit einer Gewichtsabnahme von 5 Pfd. verschlechtert. Bis zum Beginne der II. M.-S.-Serie am 24. II. verschlechtert sich Lungenbefund erheblich. Von der II. Serie noch 15 Injektionen gegeben, die aber der absoluten Aussichtslosigkeit des Falles auf weiteren Einfluss des Serums abgebrochen werden. Links oben nahm die Höhlenbildung stark zu, der Unterlappen links war durchsetzt von Herden, die schnell in Zerfall übergingen, rechts Fortschreiten des Prozesses im Oberlappen, Auftreten von Herden im Mittellappen. Temperaturen nahmen den Typus inversus an, Diazoreaktion im Harn stark positiv. Am 12. III. 1908 wurde Patientin hoffnungslos entlassen, am 28. III. 1908 ist sie gestorben.

Das Serum konnte die fortschreitende Erkrankung der Lunge in nichts aufhalten, hatte auf das Allgemeinbefinden keinen Einfluss.

Bei den folgenden 4 Fällen, die ebenfalls rektal behandelt wurden, musste die Serumbehandlung abgebrochen werden, weil ein schädlicher Einfluss des Serums in mancher Hinsicht unverkennbar war.

12. Fr. Schw., 25 J., aufgenommen am 3. IX. 1906. L. II, R. II. Starke Infiltration des linken Oberlappens mit Zerfallserscheinungen, reichliche feine, mittel- und grossblasige Rasselgeräusche links unten. Pleuritis sicca. Geringere Infiltration des rechten Oberlappens und feinere katarrhalische Geräusche. Temp. bis 38° und darüber. Sputum reichlich (40—50 ccm) mit Bazillen. I. M.-S.-Serie vom 24. X. bis zum 15. XI. 1906. Während dieser Zeit wurde kein Einfluss auf den Puls, Blutdruck und die Atmung beobachtet. Temp., die auf einige Tage kurz nach Beginn zur Norm abgfallen war, stieg bald wieder. Auffallend während der Einspritzungen waren aber Magensymptome, die vorher nicht da waren, auch keine andere Ursache haben konnten und sofort nach Aussetzen des Serums verschwanden. Sie bestanden in öfters wiederkehrendem Erbrechen und vor allem in einer erheblichen Appetitlosigkeit, hatten auch eine Gewichtsabnahme von 4 Pfund zur Folge. Während der letzten Injektionstage trat ein den linken Oberschenkel an der Aussenseite befallendes Arzneiexanthem auf, das nur vom Serum, da sonst nichts gegeben wurde, herrühren konnte. Der Lungenbefund hatte sich ganz gut gebessert: Der Schallwechsel über der linken Spitze war weniger ausgesprochen, das grossblasige Rasseln war verschwunden, die Geräusche im allgemeinen zäher und trockener, das Rasseln ebenso über linker Spitze spärlicher geworden. Auswurfmenge war auf 20 ccm vermindert; bis zum 20. XI. war die Temp. nur noch subfebril, stieg aber schon am 5. XII. wieder

über 38°. Am 10. XII. Beginn der II. M.-S.-Serie, schon am Tage darnach Darmstörungen — Durchfälle — mit stärkerer Pulsbeschleunigung und Absturz der Temperatur. Nach 2 Tagen Pause wieder in Ordnung. Nach nächster Serumapplikation Hämoptöe, die sich in den folgenden 10 Tagen in kleinen Mengen von 5—10 ccm reinem Blut öfters wiederholte. Dabei auf Lunge nicht viel mehr als früher zu hören. Am 4. II. 1907 Injektionen wieder aufgenommen und bis zum 18. II. festgesetzt. Da aber abgebrochen, weil sich der Lungenbefund beträchtlich verschlechterte: allenthalben auf erkrankten Partien flüssiges Rasseln, diffuse Bronchitis, Fieber höher. Starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens; im Urin Diazoreaktion positiv. Nach Aussetzen des Serums im Laufe des März wiedererholt, so dass Patientin mit leidlichem Befund: meistens nur trockene Ronchi mit Schrumpfungen — Anfang Juni entlassen werden konnte. Arneth besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
20. X. 06	—	3	16	9	7	17	17	—	23	5	2	—	1	—	—	—	—	—	—	9300
6. XII. 06	—	2	17	9	14	18	5	4	18	6	5	—	1	—	1	—	—	—	—	9000
26. IV. 07	—	—	16	4	31	23	8	1	6	5	3	—	2	—	—	—	—	—	—	9500

Spätere Nachrichten von Mitte März 1908 schlecht: Seit Weihnachten schweres Rezidiv auf Lunge, dabei Darm und Kehlkopf spezifisch erkrankt.

Das Serum musste hier seiner augenscheinlichen Schädigungen wegen ausgesetzt werden. Die Magen-Darmerscheinungen, die sonst nicht bestanden und prompt mit dem Aussetzen des Serums wieder verschwanden, lassen sich nur als eine Folge des Serums erklären. Während der II. Serie zwingen die bedrohlichen Lungenerscheinungen direkt zum Aufhören. Auch einen Erfolg für später haben die im ganzen gegebenen 35 Fläschchen Serum nicht bedingt.

13. Fr. Sch., 35 J., aufgenommen am 16. VII. 1906, Heridität. R. II., L. I. Rechter Oberlappen bietet deutliche Zeichen von Infiltration und Katarrh, linke Spitze weniger infiltriert, hier spärliches Rasseln, rechts unten adhäsive Pleuritis, links unten frischeres Schaben. Tuberkelbazillen +. Subfebrile Temperaturen bis 37,5. Beginn mit der I. M.-S.-Serie am 25. XI. 1905. Schon am Tage der Injektion Fieberanstieg bis 38,5, der bestehen blieb, als am nächsten Tag das zweite Fläschchen gegeben wurde. Am 3. Tag wurde darum ausgesetzt, Fieber fiel auf alte Höhe von 37,5. Am 29. XI. neue Seruminjektion, sofort Temperatur wieder auf 38,5, stieg sogar, als Tags darauf wieder Serum gegeben wurde, bis 39°. Temperatur fiel prompt nach Unterlassen der Injektion. Nochmaliger Versuch mit Serumgabe am 5. XII. hatte wieder Fieberanstieg bis 38,5° zur Folge. Weitere Einspritzungen wurden danach nicht mehr gemacht. Mit den Fieberanstiegen waren erhebliche Störungen des Allgemeinbefindens verbunden; Schüttelfrost, starke Glieder- und Kopfschmerzen, heftige Leibschmerzen, ausserdem mehr Husten

und Stechen. Nach Aussetzen des Serums fiel die Temperatur wieder auf 37,5, blieb dann noch einige Zeit subfebril, um später mit dem Besserwerden der Lunge ganz normal zu werden. Bei der Entlassung am 15. V. 1907 Spitzen trocken, nur noch Verdacht auf Krepidieren, Seiten frei. Arneth besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
24. X. 06	—	—	39	5	23	21	3	—	8	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19100
6. XII. 06	—	1	50	5	20	11	4	—	6	—	1	—	1	—	1	—	—	—	—	16000
26. IV. 07	—	—	15	5	29	24	9	4	10	1	—	—	2	—	—	—	—	1	—	12000

Auch spätere Nachricht Ende März 1908 lauteten durchaus günstig.

Der ungünstige Einfluss des Serums auf die Temperatur steht in diesem Falle wohl ausser Zweifel und die betrachtlichen Fieberanstiege verbunden mit der schweren Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens waren zwingender Grund, die Behandlung einzustellen.

14. Frl. D., 22 J., aufgenommen am 5. VI. 1907, Heredität. R. III., L. II. Rechter Oberlappen dicht infiltriert, unterhalb Klavikel Kaverne, reichlicher flüssiger Katarrh, über Basis Pleuritis sicca. Oberer Teil des linken Oberlappens ebenfalls infiltriert, hier Knisterrasseln. Tuberkelbazillen +. Temperaturen um 38,5. Beginn der I. M.-S.-Serie 3. VIII. 1907. Die ersten beiden Fläschchen werden gut vertragen. — Nach zweitägiger Pause wegen Hämorrhoidalbeschwerden steigt die Temperatur bei der 3. Seruminjektion, schnellt bei der 5. plötzlich auf 40,2, daneben Kollapserscheinungen: verfallenes Aussehen, grosse Mattigkeit, schlechter, kleiner und frequenter Puls, heftige Kopfschmerzen, Durchfälle. Einige Tage später nach Aussetzen des Serums wieder erholt im Allgemeinbefinden, Temperatur bleibt mit 39° aber doch etwas höher gegen vordem, der Prozess auf Lunge macht Fortschritte zum Schlechten. Am 16. VIII. mit ungünstiger Prognose nach Hause entlassen.

Der Fall gliedert sich dem vorigen in der Wirkung des Serums auf die Temperatur an. Die Erscheinungen waren nur hier noch stürmischer und die Möglichkeit einer weiter wirkenden Schädigung war gegeben.

15. H. G., 28 J., aufgenommen am 3. IX. 1906. Heredität. L. III., R. II. Linker Ober- und Unterlappen dicht infiltriert, oben Zerfall, reichlicher feuchter Katarrh; links unten schwere Pleuritis mit starken Einziehungen. Über rechter Spitze leichtere Infiltration mit spärlicherem Katarrh. Tuberkulose des Larynx. Temperaturen bis 38°. Viel Auswurf. Tuberkelbazillen +. Myokarditis. Am 29. X. 1906 Beginn mit I. M.-S.-Serie. Schon nach den ersten Injektionen steigt der Puls von 100 auf 120 Schläge in der Minute, deshalb wurde vorsichtiger vorgegangen und von dem 9. Fläschchen an nur jeden zweiten Tag Serum gegeben. So langsam bis auf 14 Injektionen gekommen; danach grössere Pause, weil die

Pulsfrequenz dauernd höher wird, 130 Schläge in der Minute, und auch die Temperatur langsam steigt. Nach Aussetzen bessern sich die Erscheinungen. Nach weiteren 3 Einspritzungen steigt Puls wieder, jetzt sogar bis 140, ebenso die Temperatur bis gegen 38,5°. Serum danach endgültig ausgesetzt. Auf Lunge während der Verabreichung des Serums keine wesentliche Änderung. Arneth dabei besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
4. XI. 06	—	1	31	9	24	25	1	2	5	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	7400
6. XII. 06	—	—	25	6	25	24	5	—	7	3	2	—	2	—	—	—	1	—	—	—

Einige Zeit nach Aufgeben der Serumbehandlung fällt Temp. fast zur Norm, Herztätigkeit wird besser. Lungenbefund verschlechtert sich aber bald durch ausgedehnte Höhlenbildung in der linken Lunge recht erheblich, so dass am 15. II. der Exitus eintritt.

Auf das geschädigte Herz hatte das Serum einen deutlichen Einfluss in Erhöhung der Pulsfrequenz, daneben die Wirkung auf die Temperatur. Von der geringen Menge des Serums konnte man sich natürlich keinen Einfluss auf die Lungenaffektion versprechen.

4 Fälle versuchten wir mit subkutanen Injektionen zu behandeln; bei einem gelang es nur, diese Applikationsart durchzuführen. Bei den übrigen dreien wurde mit rektalen Injektionen fortgefahren; in einem Falle war es bis zum Schluss möglich, bei den beiden letzten musste aus verschiedenen Gründen auch die rektale Anwendung aufgegeben werden.

16. H. Fr., 20 J., aufgenommen am 10. IV. 1906 (zum zweitenmal). Heredität. R. II., L. I. Geringe Dämpfung über dem rechten Oberlappen, stärkere Infiltration und leichte Zerfallserscheinungen im Mittellappen, hier bronchiales Atmen und mittelblasiges Rasseln, linke Spitze leicht gedämpft, feineres Rasseln. Als Komplikation leichte Bronchitis. Wenig Auswurf und Bazillen. Beim Beginn der I. M.-S.-Serie am 2. XI. 1906 war die Bronchitis verschwunden, links oben der Katarrh trockener. Das Serum wurde unter die Haut des Oberschenkels injiziert, mit 2½ ccm begonnen und unter leichten Zugaben bei täglichen Injektionen am 9. XI. die Tagesdosis von 5 ccm erreicht. Temperatur war bis dahin langsam um 1 Grad gestiegen; an Injektionsstelle dabei keine Erscheinung von Entzündung. Auf der Lunge etwas mehr Rasseln zu hören. Am 14. XI. Temperatur wieder normal, die Injektionen werden fortgesetzt und jetzt einen um den anderen Tag 5 ccm gespritzt. Am Schluss der I.-Serie am 7. XII. Befund gut. Serum wurde bis auf eine vorübergehende Rötung am Bein gut vertragen, es war kein Einfluss auf Herz- und Nierentätigkeit zu merken. Gewicht war um 8 Pfd. gestiegen. Lungenbefund war im ganzen derselbe, rechts oben die Geräusche trockener, die zu Anfang spärlich vorhandenen Bazillen waren verschwunden. — III. M.-S.-Serie

vom 3. I. bis zum 25. I. 1907. Nur im Anfang Puls etwas frequenter. Appetit lässt etwas nach. Am Schluss der Serie fast mehr Knisterrasseln über rechter Lunge, und mehr Reiben über der Basis vorn. Am 15. II. Befund wieder besser, obere Partien rechts und links trockener, nur noch rechts unten vorn ausgesprochen flüssiges Rasseln. — III. M.-S.-Serie vom 18. II. bis zum 8. III. 1907. Lungenbefund hat sich nicht mehr wesentlich geändert: rechts und links oben trockene Rhonchi, rechts unten vorn lautes Bronchialatmen mit Knisterrasseln. Allgemeinbefinden gut; im ganzen 13 Pfd. zugenommen. Tuberkelbazillen 0. Arneth besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
6. XI. 06	—	—	23	3	20	27	3	1	10	11	—	—	1	1	—	—	—	—	—	7600
4. XII. 06	—	—	23	3	17	27	10	1	10	5	3	1	—	—	—	—	—	—	—	7500
9. III. 07	—	1	9	6	38	17	1	4	5	5	5	1	4	1	3	—	—	—	—	9000

Am 12. III. 1907 entlassen. — Nach Nachrichten Befund bei gutem Allgemeinbefinden stationär geblieben.

Das Serum wurde, abgesehen von den leichten Temperaturen zu Anfang, gut vertragen und hatte keinen sonst schädigenden Einfluss. Das Allgemeinbefinden besserte sich bei dem an sich schon kräftigen und widerstandsfähigen Patienten. Ein besonders günstiger Erfolg, so dass man den Patienten als relativ geheilt hätte entlassen können, ist kaum zu verzeichnen. Man hatte nicht den Eindruck, dass das Serum bei dem Fall, der schon so für die nächste Zeit keine ungünstige Prognose bot, etwas Besonderes geleistet hätte. Erfreulich ist der bis jetzt — nach Ablauf von $1^1/_2$ Jahren — noch bestehende Erfolg. Der Serumkur kann man aber wohl kaum einen wesentlicheren Anteil an diesem Dauererfolg zusprechen als der sonstigen hygienisch-diätetischen Behandlung.

17. H. Schw., 28 J., aufgenommen am 16. VII. 06. R. II., L. I. Leichte Dämpfungen über beiden Oberlappen, dabei reichliche katarrhalische, grimmende und brummende Geräusche; unterhalb rechter Klavikel fünfmarkstückgrosser Herd mit Bronchialatmen, Bronchophonie und flüssigem Rasseln. Mässig viel Auswurf und Bazillen. — Dieser Aufnahmebefund war schon recht gebessert. — Geräusche viel spärlicher, Herd rechts oben in Schrumpfung begriffen —, als am 3. XI. 1906 mit I. M.-S.-Serie subkutan begonnen wurde. Es wurde in gleich vorsichtiger Weise wie bei vorigem Patienten vorgegangen, das Serum konnte aber auch so nur bis zum 12. Fläschchen gegeben werden, da die stark schmerzenden Lokalreaktionen (ohne irgendwelches Zeichen einer stattgefundenen Stichinfektion) verbunden mit Temperatursteigerungen bis 38° einen unerträglichen Zustand schufen. Die restierenden 6 × 5 ccm Serum wurden deshalb rektal weiter

gegeben und ebenso mit 14tägigem Abstand die II. und III. M.-S.-Serie rektal angeschlossen. Die rektale Applikation des Serums vertrug Patient ohne jede Störung der beobachteten Funktionen: psychisch beeinflusste ihn diese spezifische Behandlung besonders. Der an und für sich schon gute Allgemeinzustand besserte sich weiter mit einer Gewichtszunahme von 12 Pfd. Der Lungenbefund besserte sich bis zur Entlassung am 3. IV. 1907 soweit, dass über beiden Spitzen nur noch spärliche Rhonchi und über dem Herd rechts oben nur scharfes Atmen vorgenommen werden konnte. Bazillen zeitweise verschwunden. Das Blutbild nach Arneth hatte sich verschlechtert.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
5. XI. 06	—	—	9	1	23	15	12	5	21	2	9	—	—	—	1	2	—	—	—	6400
4. XII. 06	—	2	9	5	15	12	14	10	16	3	9	—	—	—	2	2	—	1	—	—
2. IV. 07	—	1	11	3	23	15	11	3	19	5	4	—	3	1	1	—	—	—	—	6200

Nach einer Nachricht des behandelnden Arztes hatte Patient Ende Frühjahr 1908 ein ziemlich schweres Rezidiv auf beiden Oberlappen.

Das Resultat ist auch hier kein überraschendes. Das Serum vermochte nicht einmal im Verein mit der langen Kurdauer den Erfolg der relativen Heilung zu erzielen, trotzdem der Fall durchaus nicht so ungünstig lag, als dass nicht Besseres hätte erreicht werden können. Der Dauererfolg wurde durch das Rezidiv zunichte. Gutes hatte die Serumbehandlung in seiner Wirkung auf die Stimmung; Patient glaubte fest an die Heilkraft des Serums trotz des ersten Misserfolges der subkutanen Anwendung. Diese liess sich unmöglich fortsetzen, wie die Krankengeschichte zeigt; die Schmerzen an den Injektionsstellen waren zu heftig, die allmählich steigende Temperatur bedeutete eine Gefahr.

18. H. S., 28 J., aufgenommen am 27. XI. 1906 (zum zweitenmal). R. II—III., L. I. Ganze rechte Seite gedämpft, stark geschrumpft, unten feste Verwachsungen, über rechter Spitze mittelblasiges Rasseln; linke Spitze leicht infiltriert mit knatterndem Rasseln. Mässig viel Auswurf mit Bazillen. Emphysem. Schwaches Herz. — Bei Beginn der subkutanen Injektion mit M.-S. am 2. I. 1907 war der Befund auf Lunge bereits etwas besser. Schon nach den ersten Injektionen stellten sich Beschwerden ein, die nach der fünften zwangen, von einer weiteren subkutanen Behandlung abzustehen. Die Injektionsstellen schmerzten stark, die Schmerzen strahlten gegen das Bein aus, ein deutliches Exanthem über und in der Umgebung der Injektions-Quaddeln trat auf. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich erheblich, der Appetit wurde schlechter, auch hier stieg die Temperatur bis fast 38°. Es wurde versucht, rektal das Serum weiter zu geben. Hatte sich schon kurz nach den subkutanen Injektionen der Lungenbefund ein wenig verschlechtert, so konnte man jetzt deutlich flüssigeres Rasseln über den erkrankten Lungen-

partien feststellen. Dazu kam noch, dass im Laufe der weiteren Injektion leichte Blutungen auftraten, die sich bei mehrfachem Versuch, das Serum nach kleinen Unterbrechungen weiter zu geben, immer wiederholten. Nach der 15. Flasche war man gezwungen abzubrechen. — Bald danach erholte sich Patient ganz gut und konnte so am 20. III. 1907 mit einem ganz leidlichen Erfolg, der sich nach einer Nachricht im Frühjahr 1908 gut gehalten hat, entlassen werden. Arneth besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
2. I. 07	—	—	25	7	13	20	4	3	16	3	5	—	3	—	—	—	—	1	—	7100
26. IV. 07	—	—	15	4	29	19	5	4	8	5	4	—	2	2	2	—	—	1	—	6500

Die subkutane Behandlung musste auch hier der durch sie eingetretenen Störungen wegen aufgegeben werden; ebenso musste es mit der rektalen Anwendung geschehen, bei der man den Eindruck haben musste, dass das Serum einen verschlechternden Einfluss auf den Lungenprozess ausübte und die Blutungen begünstigte.

19. H. P., 34 J., aufgenommen am 10. IV. 1905. R. II, L. I—II. Oben $^2/_3$ des linken Oberlappen stärker infiltriert, bronchiales Atmen, feinblasiges Rasseln, rechte Spitze weniger stark gedämpft, spärliches Rasseln, beiderseits über Basis Pleuranarben. Geheilte Larynxtuberkulose. Periodisch auftretende Asthmaanfälle. Mässig viel Auswurf mit Bazillen. — Beginn der I. M.-S.-Serie subkutan am 2. XI. 1906. (Lungenbefund dabei der oben angegebene.) Schon nach der 2. Injektion erhebliche Verschlechterung des Befindens: starker Asthmaanfall. Trotz ganz langsamen Vorgehens — von $2^1/_2$ ccm bis $3^1/_2$ ccm am 5. Tag — musste am 6. XI. ausgesetzt werden. Am 3. Tage war schon über der ersten Injektionsstelle am Dickbein ein grosses Infiltrat entstanden mit starker Rötung der Oberfläche und ausgesprochener Urtikaria in der Umgebung. Das gleiche trat in den folgenden Tagen an der anderen Injektionsstelle auf — immer 3—4 Tage nach der stattgehabten entsprechenden Injektion. Dabei stieg allmählich die Temperatur, erreichte am 8. XI. die Höhe von 39,5° und fiel erst bis zum 13. XI. wieder zur Norm ab. Über der Lunge konnte deutlich vermehrter Katarrh festgestellt werden. Nach Abklingen aller Erscheinungen wurden am 18. XI. 1907 die rektale Behandlung mit M.-S. aufgenommen und bis zum 5. XII. 1907 gespritzt. Am 19. XII. war wieder ein heftiger Asthmaanfall gewesen. Schon gegen das Ende der Seruminjektion klagte Patient über eine leichte Empfindung in den Nierengegenden, die sich bis zum 9. XII. zu einem starken Druck steigerte. Im Urin fand man an diesem Tag bei der regelmässigen Untersuchung Eiweiss und Zylinder, die Urinmenge war wie auch in den nächsten Tagen vermindert. Nach 10 Tagen waren alle Symptome von seiten der Nieren wieder geschwunden. Arneth besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
5. XI. 06	—	1	27	1	24	23	1	1	11	10	—	—	—	—	—	—	1	—	—	8400
12. XII. 06	—	—	13	6	23	22	4	2	13	10	1	—	2	1	3	—	—	—	—	5900

Serum wurde nicht weiter gegeben. Pat. befindet sich noch in unserer Beobachtung. Erscheinungen von Seiten der Nieren sind ebensowenig wie vorher auch später nicht wieder beobachtet worden. Das tuberkulöse Leiden, das sich während der Serumbehandlung mindestens nicht gebessert hat, hat im Laufe der Zeit gute Fortschritte gemacht. Die asthmatischen Anfälle sind erst später wieder in der heftigen Weise wie damals aufgetreten.

Das Serum hatte in diesem Falle die ernstesten Erscheinungen zur Folge; die subkutanen Injektionen die stürmischen Lokal- und Allgemeinreaktionen, die rektalen die Nephritis. Bei den Symptomen an den Injektionsstellen konnte es sich nur um toxische Reaktionen des Serums handeln. Die Injektionen wurden absolut aseptisch ausgeführt, das Serum wurde erst kurz vorm Gebrauch den Originalfläschchen, die immer frisch waren, entnommen. Auch die vollkommene Regelmässigkeit, mit der die Infiltrate nach 3—4 Tagen immer über den einzelnen Injektionsstellen mit einer Urtikaria auftraten, ohne die geringsten phlegmonösen Symptome in der Umgebung etc. zu verursachen, spricht gegen eine Infektion. Ausserdem stimmte die allmählich steigende Temperatur mit der gleichen Beobachtung bei anderen Fällen überein. — Auch die Nephritis ist ohne Zweifel eine Serumfolge. Patient hat weder früher noch bei den häufigen regelmässigen Urinuntersuchungen während unserer Behandlung Zeichen von einer Nierenerkrankung gehabt. Kein anderes schädigendes Moment konnte in der Zeit vorher und während der Serumbehandlung einwirken; Patient lag in der ganzen Zeit der bestehenden subfebrilen Temperatur wegen zu Bett, Medikamente, die eventuell eine Nierenreizung bedingen konnten, wurden nicht begeben. Die Kürze der Affektion spricht entschieden gegen eine infektiöse Form der Nephritis. Alles deutet auf das Serum als Ursache hin.

Man hat behauptet und auch durch Tierversuche zu beweisen versucht, dass vom Dickdarm Antitoxine im Serum gar nicht resorbiert würden und eine derartige Therapie von vorherein illusorisch sei. Neben allen anderen Erscheinungen, die in den angeführten Fällen ohne Zweifel das Serum gemacht hat, scheint uns gerade der letzte Fall, bei dem die Nephritis auf keine andere Weise erklärt

werden kann, ein strikter Beweis für die Resorbierbarkeit des Serums vom Dickdarm aus zu sein. — Um diese Tatsache weiter zu erhärten, soll noch aus einer kleinen Reihe derartiger angestellter Beobachtungen ein Fall mitgeteilt werden, bei dem wir normales Pferdeserum verwandten, das ebenfalls ausgesprochene Erscheinungen machte. Wir hatten eigentlich dabei die Absicht, zu prüfen, ob überhaupt ein Unterschied zwischen der Wirkung des Marmorek-Serum und der des normalen Pferdeserums bestehe. Teilweise erschien uns auch auf Grund dieser Versuche das Pferdeserum gleich indifferent wie das Marmorek-Serum, teilweise verursachte es die gleichen schädlichen Symptome. — Die folgende Krankengeschichte soll das letztere näher demonstrieren.

20. Frl. Z., 23 J., aufgenommen am 11. XII. 1906 (zum 2. Mal) R. I. Über rechter Spitze verlängertes Exspirium. Drüsen am Hals. Schmerzen bei Druck auf den 3. und 4. Brustwirbeldornfortsatz, im Röntgenbild Schatten in der Gegend der Bronchialdrüsen. Subfebrile Temperaturen. — Am 26. XII. 1906 wurden zum erstenmal 5 ccm sterilen normalen Pferdeserums (von Merk bezogen) in ganz der gleichen Weise wie das Marmorek-Serum injiziert, die Injektionen wurden bis zum 30. XI. 1906 festgesetzt, mussten da aber abgebrochen werden. Denn ganz allmählich stieg mit den Einspritzungen die Pulsfrequenz, die immer normal zwischen 60 und 70 gewesen war, auf 110 Schläge in der Minute, ausserdem ging die Temperatur, die sich subfebril im Maximum immer zwischen 37,3 und 37,5 ° bewegt hatte, bis auf 38,3°. Daneben bestand Herzklopfen und Schwindel Nach Aussetzen des Serums gingen die ganzen Symptome zurück. Am 18. I. 1907 wurde nochmals ein Versuch mit dem Serum gemacht, um sicher zu gehen, dass die gesteigerte Pulsfrequenz und das Fieber keine zufälligen Erscheinungen gewesen seien. Aber schon nach der zweiten Injektion schnellte der Puls auf 140, dabei war er unregelmässig. 2 Tage später treten Darmstörungen mit Durchfällen auf. Das Serum wurde nicht wieder verabreicht. Arneth dabei besser.

Blutbild nach Arneth.

Datum 12h	1			2			3				4					5 und mehr				L
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	
4. XII. 06	—	—	47	5	20	18	3	1	4	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10500
4. II. 07	—	—	29	2	16	23	8	—	14	4	2	—	1	—	1	—	—	—	—	8000

Patientin ist Anfang Februar 1907 mit einer äusseren Tuberkulose entlassen worden.

Wir sehen hier ganz die gleichen Schädigungen auf das Herz und die Temperatur, wie wir sie in einzelnen Fällen bei den mit Marmorek-Serum behandelten Kranken beobachten konnten. Dass das normale Serum schuld an den Erscheinungen trug, kann wohl nicht bezweifelt werden. Auf psychische Alteration Fieber und be-

schleunigte Herztätigkeit zurückzuführen, ist auszuschliessen. Es handelte sich um eine sehr intelligente, objektiv urteilende Patientin, die an das Marmorek-Serum als Heilmittel glaubte. Dass sie nur normales Pferdeserum bekam, wusste sie natürlich nicht. Auch der Einwurf, dass das normale Pferdeserum toxischer wirke als das präparierte, ist nicht angängig, da die Identität der Wirkungen beider Sera zu auffallend ist.

Wir glauben demnach überhaupt weniger, dass die im Marmorek-Serum befindliche antitoxische Substanz einen Einfluss hat, sondern dass es mehr das Pferdeserum ist, das als artfremdes Eiweiss dem empfindlichen Organismus des Lungenkranken einverleibt, eine Wirkung verursacht. — Da wir uns nun von einer guten Wirkung des Marmorek-Serum auch in den Fällen nicht, in denen es ohne besondere Störung vertragen wird, überzeugen konnten, bleibt neben der indifferenten nur die schädliche Wirkung übrig.

Fassen wir zum Schluss noch kurz die einzelnen Erfahrungen aus den Krankengeschichten zusammen, so lässt sich folgendes sagen:

Im ganzen sind von uns mit Marmorek-Serum behandelt worden 19 Lungenkranke, 15 davon mit der rektalen und 4 mit der subkutanen Methode. — Von den 15 konnte bei 7 Patienten in der oben angegebenen Weise mit dreimal je 105 ccm Serum die Behandlung durchgeführt werden (bei 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 8), bei 8 Kranken war dies nicht möglich (7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 und 15).

In den letzteren Fällen lagen die Gründe hierzu in augenscheinlich durch das Serum hervorgerufenen Störungen, zum Teil in Erfolglosigkeit. Die Schädlichkeiten bestanden in Herzstörungen mit hoher Pulsfrequenz und teilweise erheblichen Temperaturanstiegen mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bei den Fällen 7, 12, 13, 14, 15, in stärkeren Magen- und Darmstörungen: Appetitlosigkeit, Durchfällen bei 12, 13, 14, zweimal schien das Serum Blutungen zu begünstigen (bei 12 und 7), zweimal den Prozess auf der Lunge erheblich zu verschlechtern (7 und 12), bei 12 sogar bis zum Auftreten der Diazoreaktion im Urin, einmal trat ein Serumexanthem auf (12). Bei Fall 12 und 7, die beide ziemliche Mengen von Serum erhalten hatten, war der Dauererfolg ein negativer. — Den an und für sich infausten Verlauf konnte das Serum nicht im geringsten aufhalten bei den Fällen 9, 10 und 11, von denen 9 und 10 starben, bevor die III. Serie gegeben werden konnte, 11 während der II. Serie vollkommen hoffnungslos entlassen werden musste.

Das Resultat der 7 Fälle, die die ganze Serummenge erhalten konnten, war so, dass nach Abschluss der mit der allgemeinen

hygienisch-diätetischen Behandlung kombinierten Serumkur 6 mit einem leidlichen und durchaus nicht überraschenden Erfolg, der mit der grössten Wahrscheinlichkeit auch mit der hygienisch-diätetischen Behandlung allein erreicht worden wäre, entlassen werden konnten (1, 2, 3, 4, 5 und 6), — Fall 8 verschlechterte sich erheblich, war allerdings auch am schwersten erkrankt. Von den ersten 6 ist nach etwa 1¼ Jahren der Lungenbefund stationär geblieben bei 2 (2 und 3), Rezidive hatten bekommen 2 (1 [Larynx] und 4), gestorben waren 2 (4 und 6). Das Allgemeinbefinden hatte bei den Überlebenden gelitten durch Auftreten einer Nephritis bei 2 (1 und 6), hatte sich mit dem stationär gebliebenen Lungenbefund gebessert nur in einem Fall (2). Der Verdacht, dass die beiden Nephritiden trotz ihres späteren Auftretens mit den Seruminjektionen in Zusammenhang stehen könnten, muss, da ein Fall von Nephritis im Anschluss an die Serumapplikation einwandsfrei beobachtet worden ist, wenigstens geäussert werden. — Auch bei diesen 7 Kranken verlief die Serumbehandlung durchaus nicht ohne jede Nebenerscheinung. Beobachtet wurden als Nebenwirkungen gleich den obigen: einmal erhebliches Nachlassen des Appetits mit einem anhaltenden Gewichtsverlust (4 und 5), einmal ein plötzlicher hoher Temperaturanstieg mit äusserst schlechtem Allgemeinbefinden — Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit — (bei 2), bei 4 hatte man den Eindruck, dass latente Herde mobil gemacht würden. — Günstig verlief (bei Fall 6) eine Tuberkulose der Handwurzelknochen, die aber ausserdem lokal sehr energisch behandelt wurde, so dass wir nach unseren sonstigen Erfahrungen meinen, letzterem Umstand in erster Linie die Heilung zuschreiben zu müssen.

Von den mit subkutanen Injektionen behandelten Fällen (16, 17, 18 und 19) vertrug die Injektionen bis zum Ende der Kur nur einer (16) — der Erfolg der kombinierten Behandlung hier war gut, kann aber nicht so gedeutet werden, dass man sagen könnte, der noch andauernde stationäre Befund wäre ohne Serum nicht zu erreichen gewesen. Bei den übrigen drei (17, 18 und 19) musste mit den Injektionen der zum Teil unerträglichen Begleiterscheinungen wegen aufgehört werden. Die aseptischen Seruminfiltrate waren schon lokal sehr unangenehm, hatten ausserdem noch mehr oder weniger hohe Temperaturen im Gefolge. — Die bei diesen Fällen noch angeschlossenen rektalen Injektionen konnten bei einem (17) in der üblichen Menge von 3 Serien gegeben werden. Der durch die sonstige Allgemeinbehandlung und diese gezwungen kombinierte Serumbehandlung erreichte Erfolg war schon am Schlusse der Kur nur mit Reserve ein guter zu nennen, nach etwas über 1 Jahr trat auch

ein Rezidiv ein. Psychisch wurde dieser Patient durch den Gebrauch des Mittels besonders gut beeinflusst; aber auch von diesem Gesichtspunkt aus ist das Serum nicht zu empfehlen, seine Herstellungskosten sind zu teuer und seine Anwendung, wie sich gezeigt hat, dazu nicht harmlos genug. Bei den beiden anderen (18 und 19) musste unangenehmer Folgen wegen auch die rektale Methode eingestellt werden. Fall 18 verschlechterte sich im Lungenbefund und bekam Blutungen, beim letzten Kranken (19) trat direkt im Anschluss an die Injektionen eine akute, allerdings bald wieder verschwindende Nephritis auf.

Was den Blutdruck und das Blutbild nach Arneth anbelangt, so konnte bezüglich des ersteren, abgesehen von den Fällen natürlich, in denen Schwankungen durch das Fieber bedingt waren, nichts Abnormes während der Behandlung festgestellt werden. Das Blutbild nach Arneth besserte sich in 12 Fällen (1, 2, 3, 5, 6, 7, 13, 15, 16, 18, 19 und 20), verschlechterte sich bei 3 (4, 17 und 12); es konnte aus äusseren Gründen nicht bestimmt werden bei 5 Kranken (8, 9, 10, 11 und 14). Wir machten, wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, dabei aber durchaus nicht die Erfahrung, dass sich der Blutbefund nach Arneth immer mit den sonstigen Symptomen für eine Besserung oder Verschlechterung des lokalen Prozesses und des Allgemeinbefindens deckt. Blutbefund und Befinden liefen oft parallel, öfter aber auch entgegengesetzt, so dass wir daraus keine besonderen Schlüsse auf eine Beeinflussung des Organismus durch das Serum ziehen konnten.

Nach den angeführten Beobachtungen halten wir das Serum Marmorek bei der Behandlung der Lungentuberkulose nicht nur für nutzlos, sondern müssen sogar von seiner Anwendung schädlicher Wirkungen wegen abraten.

Aus der inneren Abteilung des städt. Krankenhauses zu Mainz.
Dirig. Arzt: Dr. Hans Curschmann.

Ist die zytodiagnostische Untersuchung des Sputums als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose verwendbar?

Von

Dr. P. Eisen und Dr. A. Hatzfeld.

Die frühzeitige Erkennung der tuberkulösen Natur eines Lungenleidens bietet für die moderne Behandlung und völlige Ausheilung so günstige Aussichten, dass jede neue Methode zur Sicherstellung der Diagnose ernste Beachtung verdient und auf ihre Brauchbarkeit vor allem an Kliniken und Krankenhäusern nachgeprüft werden sollte. Damit soll der Wert der bisher üblichen Methoden durchaus nicht herabgewürdigt werden. Erregte die physikalische Untersuchung der Lungen den Verdacht auf eine beginnende Tuberkulose, so galt bisher mit vollem Recht als die sicherste und absolut beweisende Stütze für die klinische Diagnose der Lungenschwindsucht der Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum. Dieser Nachweis gelingt auch im Frühstadium bei guter Technik und unter Anwendung von Anreicherungsverfahren recht häufig, wenn man sich Zeit und Mühe nimmt die Untersuchung des öfteren zu wiederholen; dies möchten wir entgegengesetzten Stimmen der Literatur gegenüber ausdrücklich hervorheben. Aber, auch daran kann nicht gezweifelt werden, es bleibt ein nicht geringer Bruchteil von Frühfällen übrig, in denen der Nachweis der Bazillen dauernd misslingt. Deshalb haben gerade die letzten Jahre eine Reihe von Methoden zur Frühdiagnose der Tuberkulose (unabhängig vom Tuberkelbazillennachweis im Auswurf) gebracht, die teils ganz brauchbare Resultate gezeitigt, teils aber sich in ihren Ergebnissen als trügerisch herausgestellt haben.

Von diesen Methoden erwähnen wir das frühzeitige Auftreten von Gefässstreifchen über den Lungenspitzen (F r a n c k e), das Pupillen-

phänomen nach Gröber (Erweiterung der Pupille auf der erkrankten Seite als Ausdruck einer Sympathikusreizung), die ferner von Gröber bei Lungenspitzenaffektionen beobachtete Erweiterung der oberen Hautvenen auf der erkrankten Seite, die Bestimmung der Lungengrenzen und die Abgrenzung kleiner Verdichtungsherde in den Lungen durch die Schwellenwertperkussion von Goldscheider und als besonders nützlich verwendbar die Feststellung der bandförmig den Schultergürtel übergreifenden Projektionsfelder des Lungenspitzenschalles von Krönig.

Bei der Auskultation der Lungen sei auf die Auskultation der Flüsterstimme nach Moses und Masing hingewiesen.

Vor allem haben aber die Röntgenologen mit der Verfeinerung der Technik ihr Augenmerk auf die frühzeitige Diagnose der Lungentuberkulose gerichtet, wo sich bei der Durchleuchtung, vor allem bei dem Röntgenogramm, auch kleinere Herde oder Drüsen (Albers-Schönberg, A. Köhler u. a.) nachweisen lassen, die auf andere Weise nicht zu diagnostizieren sind. Während man nun seit Jahren das Kochsche Alttuberkulin in kleinen Dosen subkutan zu diagnostischen Zwecken von frischen Erkrankungen injizierte, hat man in neuerer Zeit statt dieser Methode das Tuberkulin kutan (v. Pirquet) konjunktival (Wolff-Eisner) und in Salbenform (Moro) angewendet. Näher auf diese Methoden einzugehen, gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit, wir verweisen daher auf die zusammenfassende Monographie v. Wolff-Eisner[1]) und die Zusammenstellung von Jamin[2]).

Aber bei fast allen diesen neuen Methoden gelingt es nicht mit Sicherheit den wichtigsten diagnostischen Punkt zu erkennen, ob man es mit einem ausgeheilten (latenten) oder noch fortschreitenden (aktiven) Prozess zu tun hat. — Diesem Ziele auf einem neuen und ziemlich einfachen Wege näher gekommen zu sein, ohne erst unzählige Sputumpräparate nach einigen Tuberkelbazillen durchsuchen zu müssen, glaubte nun A. Wolff-Eisner nach einer Mitteilung im Verein f. i. Medizin zu Berlin am 4. XI. 07.

Wolff-Eisner berichtete dort in einem Vortrag mit Demonstration über „Die zytodiagnostische Untersuchung des Sputums als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose", aus dem wir nach einem Referat der Deutschen med. Wochenschrift No. 48, 1907, S. 2018 folgende Angaben entnehmen[3]).

---

[1]) Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. IX. Heft 1. Sonderheft.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 27.

[3]) Auch in seiner schon zitierten Monographie hat Wolff-Eisner der Zytodiagnose des Sputums ein kurzes Kapitel gewidmet, dessen Schlussfolgerungen sich mit denjenigen seines Vortrages decken.

An der Hand einer Reihe von Sputumpräparaten lenkt der Vortragende die Aufmerksamkeit auf das gehäufte Vorkommen von Lymphozyten im Sputum bei beginnender und fortgeschrittener Lungentuberkulose. Es sollen sich dabei Sputa befinden zum Teil nur aus Lymphozyten bestehend, zum Teil mit 50—80% Lymphozyten bei beginnender Tuberkulose bei Fällen mit wenig Bazillen oder auch noch vor dem Auftreten derselben. Die Lymphozyten sollen auf vorhandene, resp. auf später kommende Tuberkelbazillen hindeuten; es muss also eine Beziehung zwischen Lymphozyten und Tuberkelbazillen bestehen, deren Wirkung Wolff-Eisner als chemotaktisch erklärt.

Bei einer Mischinfektion wie meist bei vorgeschrittener Tuberkulose sollen auch polymorphkernige Leukozyten im Sputum des Tuberkulösen auftreten, da die von den anderen Bakterien ausgeschiedenen Stoffe nicht lymphozytotaktisch, sondern chemotaktisch auf Leukozyten wirken. Es käme demnach dieser Lymphozytose des Sputums für die Anfangsfälle eine diagnostische Bedeutung zu.

L. Michaelis wirft in der Diskussion hierzu die Frage auf, ob der Lymphozytenbefund im Sputum sich auch bei chronischer Bronchitis auf nicht tuberkulöser Basis finde, da Entzündungen anderer Organe ja auch Lymphozytose hervorriefen.

Aus demselben Grunde hält Arnheim den Lymphozytenbefund im Sputum nicht als spezifisch für Tuberkulose, da er bei Keuchhusten wie im Blute so auch im Sputum im späteren Stadium Lymphozytose beobachtet habe gegenüber anfänglicher Leukozytose.

Diese beiden Einwände sucht Wolff-Eisner dadurch zu wiederlegen, dass bei der Beurteilung der Lymphozytenpräparate gequollene oder pyknotische polynukleäre Leukozyten für Lymphozyten gehalten werden können, ferner dass sich über die Lymphozytennatur einiger Zellen streiten lasse. Doch blieben noch „genug Sputa übrig, bei denen über die Lymphozytennatur der fraglichen Zellen kein Zweifel bestehen kann“.

Dieser Befund steht in mancher Beziehung im Widerspruch mit den bisherigen Anschauungen. Bis jetzt war durch Untersuchungen (Leube)[1]) bekannt, dass Infektionsstoffe und chemische Gifte etc. im Blute chemotaktisch auf die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten wirken, dass sie also massenhaft im Blute zirkulierend angetroffen werden (so bei Pneumonie, Sepsis, Diphtherie, Erysipel), dass dagegen bei Typhus, Masern im Eruptionsstadium statt einer Hyperleukozytose eine Hypoleukozytose (Leukopenie) beobachtet wird. Bei der Tuberkulose aber findet sich im Blutbilde bald aus-

---

[1]) Leube, Diagnostik. Bd. II. 1908.

gesprochene Hyperleukozytose, bald bei akuter Miliartuberkulose Leukopenie (Arneth). Nur in einzelnen aber seltenen Fällen findet sich im Verlauf von Keuchhusten, Syphilis, auch Typhus u. a. bei Erwachsenen eine einseitige Vermehrung der Lymphozyten im Blute.

Analog diesen Blutbefunden war anzunehmen, dass auch im Sputum von Tuberkulösen ebenso wie bereits bei Pneumonien schon bekannt und von uns bestätigt gefunden war, die Zahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten in überwiegender Anzahl angetroffen wird, um so mehr als dieses Sputum meistens einen eitrigen Charakter hat und Eiter (auch sicher tuberkulöser Genese) immer reich an polymorphkernigen Leukozyten ist. Dies gilt auch von den eitrigen Exsudaten der Pleura und der Meningen, während die mehr serofibrinösen tuberkulösen Entzündungen dieser Häute ja bekanntlich überwiegende Lymphozytose aufweisen.

Wir haben nun auf Anregung unseres Chefs, Herrn Dr. H. Curschmann, Untersuchungen von Sputis angestellt, nicht nur von Tuberkulösen in allen drei Stadien, sondern auch noch von chronischen Lungenerkrankungen (Emphysem-Bronchitis, Asthma bronchiale etc.) und von Keuchhusten.

Als wir nun die Wolff-Eisnerschen Ergebnisse nachzuprüfen begannen, bemerkten wir allerdings in den mit Methylenblau gefärbten Präparaten sehr zahlreiche scheinbar einkernige Rundzellen, die a priori als Lymphozyten imponieren mussten. Sobald wir jedoch anfingen, von jedem Präparat Kontrollfärbungen nach Jenner zu machen, zeigte es sich, dass das zytologische Bild sich wesentlich änderte. Ein nicht geringer Teil der kleinen Rundzellen stellte sich z. B. als Kerne von zerfallenen Endothelzellen heraus, ein anderer Teil als die wenig gelappten Kerne von neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten, deren Kernbilder im Sputum durch mannigfache Einflüsse (vor allem durch Quellung) häufig ein anderes Bild zeigen als im Blute. Wir kamen daher zur Überzeugung, dass zur exakten Beurteilung des zytodiagnostischen Sputumbildes nur eine Doppelfärbung etwa nach Jenner bezw. May-Grünwald massgebend ist.

Zu unserer Untersuchung benutzten wir darum ausschliesslich die Doppelfärbung nach Jenner. Die Färbung der Sputumpräparate nach dieser Methode ist nicht so einfach wie die der Blutpräparate, sondern erfordert einige Zeit und Übung, da eine Färbezeit sich nicht bestimmen lässt. Die auf Deckgläschen fein ausgestrichenen lufttrockenen Sputumpräparate färbten sich bald rascher, bald langsamer und erst bei der mikroskopischen Betrachtung kann man beurteilen, ob der Farbenton richtig getroffen ist. Mit einigen Schwierigkeiten hat man auch beim Auswaschen der Präparate im destillierten Wasser, das ziemlich lange zu erfolgen hat, zu kämpfen.

Bei gelungener Färbung repräsentierten sich nun die Sputumpräparate folgendermassen:

Bei allen Endothelien färbte sich das Protoplasma gleichmässig hellblau, der zentral gelegene Kern dunkelblau; die grossen und kleinen Lymphozyten zeigten grossen, bald dunklen bald hellen Kern mit sichelförmig angeordnetem randständigen dunkelblauen grobkernigen Protoplasma. Die polymorphkernigen Leukozyten, sowohl die neutrophilen als auch die eosinophilen, färbten sich wie im Blute und waren als solche meist relativ leicht zu erkennen. Bisweilen allerdings kann es besonders bei dicker ausgestrichenen Präparaten Schwierigkeiten haben, die neutrophilen und eosinophilen Granula zu unterscheiden. Diese Schwierigkeit scheint uns — dies sei nebenbei bemerkt — auch die Ursache, weswegen die Diagnose „Eosinophilie des Sputums" früher viel zu häufig gestellt wurde[1]). Wir müssen daran festhalten, dass bei der Färbung mit eosinsaurem Methylenblau mehr die Grösse und Lagerung der Granula als ihre Farbintensität die acidophilen von den neutrophilen unterscheidet. Diese Unterscheidung gelingt aber bei stärkster Vergrösserung besonders an den Randstellen des Präparates fast stets einwandsfrei. Erythrozyten und (die sehr seltenen) Normoblasten des Sputums unterscheiden sich tinktoriell nicht von denen im Blutpräparat. Sogenannte Übergangszellen, mononukleäre Zellen mit hellblauem bis violett granuliertem breitrandigen Protoplasma und etwas dunkler gefärbtem, zentral gelegenen eingekerbten Kern, trafen wir fast nie an, ebensowenig basophile polymorphkernige Leukozyten. Besonders deutlich traten bei der Jenner-Färbung übrigens die Bakterien und Kokken hervor.

In den beigelegten Tabellen haben wir die einzelnen chronischen Lungenerkrankungen, nach Stadien und Charakter geordnet, zusammengestellt und lassen sie der besseren Übersicht wegen am Schlusse der Arbeit folgen. Endlich bringen wir hier auch unsere Resultate der Untersuchung von Keuchhustensputum.

Bezüglich des Lungentuberkulosesputums ergaben nun unsere Untersuchungen folgendes:

Wie sich aus der Tabelle I ersehen lässt, fanden sich unter den 17 Fällen des I. Stadiums (Turban) der Lungentuberkulose 13 mal Tuberkelbazillen im Auswurf; unter 7 ganz inzipienten Fällen mit kaum nachweisbarem auskultatorischen Befunde und mehr schleimigem als eiterigem Sputum 3 mit sehr vielen und 4 ohne Tuberkelbazillen. Von anderen Bakterien fanden sich nur ganz wenige Kokken.

Mit solchem physikalischen und Bazillenbefunde müsste nach den Aufstellungen Wolff-Eisners reine oder doch überwiegende Lymphozytose vorkommen, da es sich 1. um ganz beginnende Fälle ohne Tuberkelbazillen und 2. um Fälle mit fast nur Tuberkelbazillen handelt.

Nun fanden sich aber bei unserer Färbemethode gerade bei diesen Fällen mit einer einzigen Ausnahme (Gabel) Lymphozyten nur ganz spärlich, dagegen polymorphkernige Leukozyten in über-

[1]) Dasselbe gilt, wie wir demnächst nachweisen werden, auch für andere Leukozytenausscheidungen z. B. für den gonorrhoischen Eiter, dessen Eosinophilie auch durchaus nicht konstant zu sein scheint.

wiegender Zahl. Der Fall Gabel wies zwar Lymphozyten in der Mehrzahl auf, daneben aber auch noch genug Leukozyten.

Die Zahl der Endothelien, die bei unserer Färbemethode meist leicht zu erkennen waren, dagegen bei Methylenblaufärbung für Lymphozyten (Pseudolymphozyten) gehalten werden konnten, war mehr oder minder gross. Bei den übrigen 10 Fällen mit mehr oder weniger reichlichen Tuberkelbazillen waren unsere Befunde ganz die gleichen, auch hier fast reine Polynukleose. Diesen Gegensatz zu den Befunden Wolff-Eisners erklären wir uns, wie schon bemerkt, aus der Anwendung einer exakteren, Protoplasma und Kern differenzierenden Färbemethode.

Bei den Phthisen des II. und III. Stadiums, wo sich unter 20 Fällen 12mal sehr reichlich Tuberkelbazillen fanden, zählten wir, abgesehen von 3 Fällen (Baatsch, Mühl, Jung), (siehe Tabelle II), nur verschwindend wenige Lymphozyten, dagegen ganz überwiegend polymorphkernige neutrophile Leukozyten. Bei 6 Patienten (Jung, Baatsch, E. Jung, Peukes, Rein, Schweitzer), (siehe Tabelle II) war das Sputum überhaupt arm an Zellen, deshalb war auch die Zahl der Leukozyten gering; Lymphozyten bemerkten wir in diesen Präparaten gar keine oder nur ganz vereinzelt.

Unsere Befunde bei den Spätstadien der Lungentuberkulose, das Überwiegen der Leukozyten, decken sich mit den Angaben von Wolff-Eisner für die überwiegende Zahl der progressen Fälle; in einzelnen Fällen hat Wolff-Eisner aber auch Lymphozytose konstatiert, ein Befund, der sich mit dem unserigen nicht deckt. Wolff-Eisner sagt nun: „Es kommt dort zu einer Mischinfektion, und die von anderen Bakterien ausgeschiedenen Stoffe wirken nicht lymphotaktisch und lymphozytotaktisch wie die Tuberkelbazillengifte, sondern chemotaktisch auf Leukozyten und dann kommen auch Leukozyten ins Sputum des Tuberkulösen."

Dass diese Erklärung Wolff-Eisners nicht ohne weiteres annehmbar ist, erhellt aus unseren Befunden; sonst hätten wir in den Anfangsstadien nicht ein so starkes Überwiegen der Leukozyten antreffen können.

Es müsste auch nach obiger Deduktion bei dem sehr zahlreichen Auftreten von Tuberkelbazillen im Sputum der Endstadien (12 Fälle), selbst wenn wir eine Mischinfektion annehmen, ein Überwiegen von Lymphozyten auftreten; aber auch das war durchaus nicht der Fall.

Die chronischen Bronchitiden ergaben nach unseren Untersuchungen ausschliessliches Überwiegen der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten im Sputum. In einem glasig-schleimigen Sputum eines Patienten mit Emphysen-Bronchitis, wo Kokken und Stäbchen, aber keine Tuberkelbazillen, in grosser Menge vorhanden

waren, fanden wir sogar nicht wenige Lymphozyten und so gut wie keine Leukozyten. Dieser Befund lässt sich mit folgender Behauptung Wolff-Eisners nicht in Einklang bringen: „Ist eine chronische Bronchitis aber durch Bakterien bedingt, so wird die lymphozytotaktische Wirkung nicht in Funktion treten und ein Lymphozytensputum nicht auftreten."

Zum Schlusse wollen wir noch, obwohl diese Untersuchungen nicht ganz in den Rahmen dieser Arbeit passen, einige zytodiagnostische Befunde vom Keuchhustensputum erwähnen. Bei den zahlreichen Keuchhustenfällen, die wir dieses Jahr zu behandeln hatten, und bei denen wir sowohl im Anfangs-, wie Spätstadium Sputumfärbungen nach Jenner ausgeführt haben, ergab die Untersuchung weder jemals eine Lymphozytose, noch eine Veränderung im zytologischen Sputumbild je nach dem Stadium der Krankheit. Dass auf eine anfängliche Leukozytose eine spätere Lymphozytose des Sputums auftreten soll, wie Arnheim beobachtet haben will, konnten wir nicht bestätigt finden. Es finden sich vielmehr, wie aus den auf Tabelle III angeführten Sputumbefunden bei Keuchhusten zu ersehen ist, in Anfangs-, wie Spätstadien der Krankheit vorwiegend polymorphkernige neutrophile Leukozyten und nur ganz vereinzelt Lymphozyten.

Wahrscheinlich liegt die Ursache des Arnheimschen Befundes an der auch von Wolff-Eisner charakterisierten Insuffizienz der Pyronin-Methylgrünfärbung.

Auf Grund unserer Untersuchungen der Sputa bei Phthise, chronischer Bronchitis und Pertussis kommen wir nun zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Im Sputum von Anfangsstadien der Lungentuberkulose finden sich die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten in ganz überwiegender Anzahl; dasselbe Bild, eine reine polymorphkernige Leukozytose und keine Lymphozytose, zeigen auch fast stets die Sputa von Fällen des II. und III. Stadiums.

2. Die zytodiagnostische Untersuchung des Sputums ist darum als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose nicht verwendbar.

3. Eine lymphotaktische und lymphozytotaktische Wirkung der Tuberkelbazillen, die Wolff-Eisner prinzipiell annimmt, konnten wir in Sputis mit fast reinem Tuberkelbazillenbefund nicht konstatieren.

4. Die Färbung mit Löfflerschem Methylenblau oder die einfache Methylenblau-Nachfärbung (zum Zweck der Tuberkelbazillen-

färbung) genügt nicht, um Lymphozyten von gequollenen oder sonst veränderten Leukozyten und Endothelkernen zu differenzieren. Es bedarf hier der Doppelfärbung, wie der nach Jenner, May-Grünwald u. a.

5. Die Zytodiagnose ist als Methode zur Beurteilung des Frühstadiums der Lungenschwindsucht auch schon ungeeignet, da die Herstellung und Differenzierung der Präparate gewisse Übung und viel Zeit erfordert, also nur in wohl ausgestatteten Laboratorien ausgeführt und nie Allgemeingut des Praktikers werden kann, wie der einfachere Nachweis von Tuberkelbazillen.

6. Auch in den schleimig-eiterigen Sputis der chronischen oder subakuten Bronchitis scheint die polymorphkernige Leukozytose zu überwiegen.

7. Das Sputum bei Pertussis zeigt ebenfalls, gleichviel ob im inzipienten oder subakut-chronischen Stadium produziert, keine Lymphozytose, sondern fast reine Leukozytose, obwohl es stets rein schleimig-glasig zu sein pflegt.

Tabelle I.

Name	Alter	Stadium	Sputum	Tb.	Neutrophile Leukozyten	Lymphozyten	Eosinophile L.	Endothelien Epithelien	Bemerkungen
Sturm	24	I. incip.	schleimig	++	zahlreich	sehr spärlich	relativ viel	viel mit aufgelösten Epithelien	einige kernhalt. Erythrozyten (Normoblasten ?)
Kühr	30	I. incip.	glasig-schleimig, hie u. da etwas eitrig	++	zahlreich	sehr wenig	sehr viel	—	Hämoptoe
Herbst	21	I. incip.	spärl. schleimig	—	wenig	sehr wenig	—	fast überwiegend Endothelien mit sehr dunklen Kernen (Pseudolymphozyten)	reichlich Bakterien, sehr wenig Zellen
Dörr	23	I.	eitrig	++	sehr viel	sehr spärlich	vereinzelt	viel Endothelien	massenhaft Kokken u. Stäbchen
Kühnle	21	I. incip.	schleimig	—	viel	sehr wenig	keine	mässig	auf 80 polynukleäre 1 Lymphozyt; Tuberkul. 0,01 subkut. +
Frau K.		I. incip.	schleimig-eitrig	+	ausschliesslich	sehr spärlich	keine	viel	—
Horn	21	I.	schleimig-eitrig	—	fast ausschliessl.	sehr wenig	sehr vereinzelt	wenig	—
Kunzemann	22	I. incip.	schleimig-eitrig	—	zahlreich	wenig	keine	viel	—
Hartmann	26	I.	schleimig-eitrig	+	zahlreich	keine	keine	sehr viel	—
Grode	—	I.	eitrig	++	sehr zahlreich	ganz vereinzelt	vereinzelt	—	—
Albenröder	—	I.	schleimig-eitrig	+ selten	wenig	keine	keine	zahlreich	—
Hammerstein	26	I.	schleimig-eitrig	++	sehr viel	?	ziemlich viel	in grosser Zahl	Zellen meist verfallen mit undeutl. Konturen
Gabel	16	I.—II.	glasig-schleimig	++	spärlich	relativ viel	—	—	—
Rausch	18	II.	schleimig, wenig eitrig	++	ausschliesslich	selten, in 10 Gesichtsfeldern 1 Lymphozyt	—	spärlich	im allgemeinen wenig Zellen
Losacker	—	I.	schleimig-eitrig	+	vereinzelt	spärlich	—	zahlreich	—
Weindorf	26	I.	schleimig-eitrig	+	zahlreich	keine	vereinzelt	spärlich	allgemein wenig Zellen
Zimmermann	—	I.—II.	schleimig	+	zahlreich	sehr spärlich	—	zahlreich	—

Tabelle II.

Name	Alter	Stadium	Sputum	Tb.	Polymorphkernige, neutrophile Leukozyten	Lymphozyten	Eosinophile L.	Endothelien (Epithelien)	Bemerkungen
Schmitt	28	II.	schleimig-eitrig	+	zahlreich	keine	—	—	sehr wenig Zellen; paranephr. Abszess. Tbc. ren. sin.
Stecher	42	II.	schleimig-eitrig	+	zahlreich	spärlich, meist grosse	—	zahlreich	Hämoptoe
Balzer	49	II. (Emphys. Bronch.)	glasig-eitrig	+	stark überwiegend	wenig	—	—	—
Trautsch	40	II.	schleimig-eitrig	+	fast ausschliesslich	sehr wenig	in manchen Gesichtsfeld. 1—3 E.	spärlich	viel Bakterien
Brand	45	II.	schleimig-eitrig	+	zahlreich	keine	—	zahlreich	Erythrozyten (Normoblasten)
Dimbel	20	II.—III.	eitrig	+	fast ausschliesslich	sehr wenig; jedes II.—III. Gesichtsfeld 1 L.	—	wenig	—
Göbig	13	II.—III.	eitrig	+++	sehr viel	wenig	—	—	—
Baatsch	16	III.	eitrig	+++	wenig	reichlich	—	wenig	†
Naumann	28	III.	eitrig	++	überwiegend	sehr wenig	vereinzelt	wenig	† viel Fibr.; zieml. reichl. Stäbchen
Mühl jr.	17	III.	eitrig	+++	zahlreich	zahlreich	—	—	†
Mühl	42	III.	eitrig	+++	sehr viel	wenig	—	—	†
Berz	21	III.	eitrig	++	weit überwiegend	pro Gesichtsfeld 2—3 Lymphozyt.	—	keine gut erhaltenen Endothelien	† wenig gut erhaltene Zellen im allgemeinen
Jung	—	III.	eitrig	+	wenig	relativ viel	vereinzelt	—	auffallend wenig Zellen überhaupt
Peukes	28	III.	eitrig	+++	vereinzelt	keine	—	einige	† Pneumothorax
Vogler	—	III.	eitrig	++	enorme Menge	ganz vereinzelt	spärlich	spärlich	Gesichtsfeld 45 Leuk.: 1 Lymph.
Gemünden	—	III.	schleimig-eitrig	++	überwiegend	wenige kleine	ziemlich viele	—	—
Rein	—	III.	schleimig-eitrig	+++	nur einzelne	—	—	—	†
Jung, E.	—	III.	schleimig-eitrig	+	ganz vereinzelt	keine	keine	vereinzelt	†
Schweitzer	—	III.	schleimig-eitrig	+++	ganz vereinzelt	keine	keine	vereinzelt	† Pneumothorax
Münstermann	45	III.	schleimig-eitrig	++	sehr zahlreich	keine	keine	massenhaft	†

Tabelle III.

Name	Alter	Stadium	Sputum	Tb.	Neutrophile Leukozyten	Lymphozyten	Eosinophile L.	Endothelien (Epithelien)	Bemerkungen
Bayer	60	Bronchitis Emphys. II.	schleimig-eitrig	+	ausschliesslich	wenig	—	—	—
Schreck	47	II. Emphys. Bronch.	schleimig-eitrig	+	fast ausschliesslich	—	—	—	—
Chronische Bronchitis.									
Paul	—	Emphys. Bronch.	schleimig-eitrig	—	vereinzelt	—	—	fast nur E.	Herzinsuffizienz mit Stauungs-bronchitis †
Seibert	56	Emphys. Bronch.	schleimig	—	ausschliesslich	sehr wenig	—	viel Endothelien	†
Bieleit	—	Bronchektas. chron. putr. Bronch.	schleimig-eitrig	—	fast ausschliesslich	—	—	spärlich	†
Krause	—	Emphysem Bronch.	glasig-schleimig	—	keine	vereinzelt	—	spärlich	viel Kokken und Stäbchen
Wolfgang	—	chron.Bronch.	schleimig-eitrig	—	sehr zahlreich	keine	keine	zahlreich	—
Pusch	—	chron. Emphysem	glasig, schleimig, schaumig	—	sehr zahlreich	ganz vereinzelt, grosse, hell-kernige L.	mässig	sehr zahlreich	—
Heiser	—	Emphysem, Bronchitis	schleimig, glasig, schaumig	—	zahlreich	ganz vereinzelt	einige	zahlreich	—
Krummeck	34	Asthma bron-chiale, Em-physem	glasig, schaumig	—	sehr zahlreich	ganz vereinzelt	wenig	einige	—

Pertussis.

Name	Alter	Stadium	Sputum	Tb.	Leukozyten	Lymphozyten	Eosinophile L.	Endothelien (Epithelien)	Bemerkungen
Mohr	3	Pertussis	glasig-schleimig	—	ausschliesslich	sehr spärlich	keine	—	Anfangs- und Spätbefund ohne Unterschied
Hayer	2	Pertussis	schleimig	—	fast ausschliesslich	vereinzelte grosse L.	—	—	"
Hilbert	4	Pertussis	schleimig	—	überwiegend	fast keine	—	—	"
Anthes	$3^1/_2$	Pertussis	glasig-schleimig	—	vorzugsweise	vereinzelte fragliche grosse L.	—	wenig	"
Anthes	$2^1/_2$	Pertussis	glasig-schleimig	—	vorzugsweise	vereinzelte fragliche grosse L. mit hellem Kern	—	—	"
Dittel	7	Pertussis	glasig-schleimig, eitrig	—	mässig zahlreich	keine	sehr zahlreich	sehr zahlreich	reichlich Erythrozyten mit Normoblasten
Dresch	4	Pertussis	schleimig	—	zahlreich	keine	—	zahlreich	Erythrozyten ganz vereinzelt

Aus dem Laboratorium der medizinischen Universitätsklinik in Lemberg. (Vorstand: Prof. Dr. A. Gluzinski.)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss und den Unterschied der Wirkung zwischen dem Menschen- und Perlsuchttuberkulin auf das Blut und die blutbildenden Organe der Tiere.

Von

Doz. Dr. Maryan Franke,
Assistent der Klinik.

Seit dem ersten Auftreten Kochs am Londoner Kongresse im Jahre 1901 (1) dauert bis jetzt der Streit über die Verwandtschaft zwischen dem Bazillus der Menschen- und Rindertuberkulose und jetzt stehen immer schroff gegen einander die Anhänger der Identitäts- und der dualistischen Theorie. Am Kongresse in London behauptete Koch auf Grund seiner mit Schütze vorgenommenen Untersuchungen, dass die Bazillen der Menschen- und Rindertuberkulose nicht identisch und ganz verschieden sind, obwohl sie beide einer verwandten Gruppe angehören; es erschien auf Grund seiner Experimente unmöglich die Tuberkulose bei Tieren durch Impfung mit dem Menschentuberkelbazillus zu erzeugen; er konnte auch bei Menschen keine Perlsuchtstuberkulose konstatieren. Koch behauptete damals, die Gefahr der Infektion mit Rindertuberkelbazillen und zwar bei der Fütterung mit infizierter Milch oder Butter ist für den Menschen gar nicht vorhanden oder sehr gering; alle veterinären Massregeln in dieser Richtung sind als unnötig zu betrachten. Am Kongresse sind schon gegen diese Behauptung Kochs Mc. Fayden, Nocard, Thomassen aufgetreten und seit der Zeit finden wir eine Unmasse von Publikationen, die für oder gegen diese Behauptung auftreten. Etwas länger muss ich das Resultat der unter der Leitung Kossels in dem Berliner Reichsgesundheitsamte (2) ausgeführten

Untersuchungen angeben. Kossel, Weber und Heuss haben nachgewiesen, dass in der Säugetiertuberkulose zwei Typen zu unterscheiden sind und zwar der Typus humanus und der Typus bovinus, die sich bedeutend morphologisch, kulturell und in ihrer Virulenz gegen Rind und Kaninchen unterscheiden; ein Übergehen des einen Typus in den anderen ist nicht möglich. Was die Infektiosität gegen den Menschen betrifft, so kann sich der Mensch mit den Bazillen des Typus bovinus bei der Fütterung mit Milch oder Fleisch infizieren, die Tuberkulose ist aber bei dem Menschen meist auf die Eingangspforte beschränkt, geht selten auf die nächstliegenden Lymphdrüsen über, generalisiert sich nur in den seltensten Fällen, den Tod des infizierten Individuums herbeiführend. Für die Untersuchung von zwei Typen spricht nochmals Weber (3) allein, sowie Smith Lignières, dafür sprechen die Untersuchungen der schwedischen Kommission von Henschen, Zandell und Svensson, wie die der Italiener Jatta und Cosco und Engländers Raw (4).

Auf einem ganz entgegengesetzten Standpunkte stehen Damman und Müssemeier (5); sie behaupten, der Kochschen Schule entgegen, dass die Bazillen der Menschen- und Rinder-(Perlsuchts-)Tuberkulose einander ganz identisch sind und die Unterschiede, die zwischen beiden zu finden sind, als Effekt der Anpassung an den Organismus, in dem sie leben müssen, zu betrachten sind; es sind keine morphologischen oder biologischen Grundsätze, die uns zwei Typen und zwar den Typus humanus und den Typus bovinus zu unterscheiden erlauben. Bei der Impfung verschiedener Tiere wie Kaninchen, Meerschweinchen usw. mit dem Typus bovinus oder humanus kommt es immer zur Entwickelung einer und derselben Tuberkulose; bei der Überimpfung auf Ziegen ist es ihnen auch gelungen verschiedene Eigenschaften beider Typen zu verändern. Damman und Müssemeier gestehen nur, dass die Virulenz des Typus bovinus gegen die Tiere grösser ist als die des Typus humanus, es gibt aber keinen Grundunterschied zwischen den Bazillen der Menschen und zwischen den der Rindertuberkulose. Lydia Rabinowitsch (6) gesteht auch, dass Unterschiede und zwar besonders in der Virulenz zwischen den Bazillen der Menschen- und Rindertuberkulose zu konstatieren sind, es existiert aber keine strikte Differenz zwischen beiden, so dass sie nur als Varietäten einer und derselben Art, die der Anpassung wegen ihre Eigenschaften verändert haben, zu betrachten sind. Zu den Anhängern der Identität gehören Eber (7), Hüppe (8), Arloing (9), Corbet, de Jong (10), Karliński (11) und andere.

Aus dem Streite zwischen den Anhängern der Identität und des Dualismus ersehen wir, dass beide dennoch gestehen, dass gewisse

Unterschiede zwischen dem Menschen- und Rindertuberkelbazillus existieren und zwar besonders in der Virulenz beider verschiedenen Tiere gegenüber; für die Tiere ist der Rinder-(Perlsucht-)bazillus viel virulenter als der Menschenbazillus; der Mensch wieder ist für beide empfänglich, die Infektion mit dem Perlsuchtsbazillus aber ist weniger gefährlich, sie lokalisiert sich meistens an der Eingangspforte und generalisiert sich nur in den seltensten Fällen, obwohl sie den Tod herbeiführen kann; der Verlauf der Perlsuchtinfektion beim Menschen ist milder und protrahierter.

Aus denselben Gründen, das Praktische in erster Linie berücksichtigend, wollen wir auch zwei Typen des Tuberkelbazillus und zwar den Typus humanus und den Typus bovinus unterscheiden.

Zu unseren eigenen Untersuchungen übergehend, müssen wir betonen, dass wir dieselben auch auf dieser Einteilung in zwei Typen gestützt haben. Wir wollten uns überzeugen, in welcher Weise die Toxine der Tuberkelbazillen und zwar beider Typen auf das Blut und die blutbildenden Organe einwirken und besonders wollten wir nachweisen, ob der Einfluss der Toxine des einen Typus dem des anderen gleich oder verschieden ist; ob das Blut und die blutbildenden Organe anders auf die Toxine des Typus humanus, wie auf die des Typus bovinus reagieren. Mit Hilfe unserer Experimente wollten wir die Frage beantworten, ob auch auf diese Weise die Einteilung des Tuberkelbazillus in zwei Typen zu begründen möglich ist, um vielleicht im Blutverhalten ein Kriterium zur Unterscheidung der Infektion mit dem Typus humanus beim Menschen von der mit dem Typus bovinus zu erhalten.

Kurz möchte ich noch berühren, was wir über das Verhalten des Blutes und der blutbildenden Organe bei Menschen mit Tuberkulose wissen. Ich muss betonen, dass wie über das Verhalten derselben nur bei der Infektion mit dem Typus humanus unterrichtet sind.

Wie die bisherigen Untersuchungen zeigen, ist das Verhalten des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen bei der Tuberkulose (Typus humanus) bei den Menschen nicht konstant; in einer Reihe von Fällen fand man die normale Zahl der Erythrozyten und des Hämoglobins, in einer anderen beide vermindert; man konstatierte aber in einzelnen Fällen, trotz der Blässe der Haut und der Schleimhäute, eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen (Polycythaemia rubra) mit einer geringeren Vermehrung des Hämoglobins. Swan (12) gibt an, dass im I. Stadium der Tuberkulose eine, obwohl nicht bedeutende Verminderung der Zahl der Erythrozyten und des Hämoglobins zu finden ist, im II. wieder ist dieselbe meist normal

und im III. findet man die Zahl der Erythrozyten schwankend und die des Hämoglobins meist unverhältnismässig hoch. Ullom und Craig (13) konstatierten meistens eine Oligozythämie und eine Oligochromhämie, die Polycythämie aber ist ein prognostisch günstiges Zeichen. Das Interessanteste beim Verhalten des Blutes bei der Tuberkulose ist eben die häufig bedeutende Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen (Polyzythaemia), was Mircoli (14) und nachher Tarchetti (15) hervorheben und als Effekt der Einwirkung der Toxine der Tuberkelbazillen auf die blutbildenden Organe betrachten.

Rebaudi (16) wieder konstatierte bei den Tuberkulösen eine Zunahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins nach den längere Zeit dauernden Injektionen von kleineren Gaben Tuberkulins.

Das Verhalten der weissen Blutkörperchen im Blute der Tuberkulösen ist auch nicht konstant; meistens findet man, wenn eine Zunahme derselben vorhanden ist, eine polynukleäre neutrophile Leukozytose. Es gibt aber keinen Parallelismus zwischen der Schwere der Tuberkulose und der Zahl der Leukozyten. Genaue Angaben über das Verhalten der Leukozyten bei der Tuberkulose geben Rieder, Limbeck, Strauss und Rohnstein, Grawitz, Simon und Spillmann, Kjer-Petersen und andere.

Wie die Infektion mit dem Typus bovinus beim Menschen auf die Blutverhältnisse einwirkt, das können wir nicht sagen, da uns bis jetzt die Untersuchungen in dieser Richtung fehlen. Das einzige wissen wir nur, dass bei den Kindern mit Lymphdrüsentuberkulose und mit der sogenannten Tabes mesaraica, die, wie die Untersuchungen von Raw (l. c.) und Weber nachgewiesen haben, meistens auf einer Infektion mit dem Typus bovinus beruhen —, das Blut eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins mit einer Vermehrung der Lymphozyten (Lymphaemia) zeigt. Hervorheben muss ich noch das Verhalten des Blutes in einem Falle, der in unserer Klinik beobachtet und vom Prof. Gluzinski auf dem X. Ärzte-Kongresse (1907) in Lemberg genau besprochen wurde. Die betreffende Kranke war längere Zeit in unserer Behandlung und zeigte das Bild einer ziemlich typischen idiopathischen progressiven perniziösen Anaemie (Anaemia perniciosa gravis Biermeri); der pathologische Anatom wies nach, als Ursache dieser Anämie, bei der Sektion eine sehr chronische Tuberkulose des Intestinaltraktus, die an die Infektion mit dem Typus bovinus erinnerte. Das Verhalten des Blutes in diesem Falle und zwar eine Oligozythämie mit einem hohen Index und eine Lymphämie, ist als ein wichtiger

Beitrag zur Kenntnis des Blutverhaltens beim Menschen der Bovinusinfektion zu betrachten.

Über die experimentellen Arbeiten, über die Einwirkung der Tuberkeltoxine auf das Blut bei Tieren wissen wir, dass dieselben nur den Typus humanus betreffen. Von diesen Publikationen will ich die Arbeit von J. Cantacuzène (17) hervorheben; er injizierte den Meerschweinchen intraperitoneal verschieden grosse Dosen von abgetöteten Tuberkelbazillen und konstatierte, dass bei der Injektion von nicht tödlichen oder kleinen Dosen von Tuberkulin eine Mononukleosis bis 45%—50% aller Leukozyten auftrete. Rebaudi und Alfonso Lionello (18) wieder injizierten bei drei Meerschweinchen längere Zeit kleine Dosen von Tuberkulin und sahen bei denselben deutliche Polyglobulie mit einer Zunahme des Hämoglobins auftreten; bei grossen Gaben von Tuberkulin aber trat eine rasche und bedeutende Zerstörung der Erythrozyten auf, die auch, obwohl im geringeren Grade, bei der Anwendung der mittelgrossen Dosen zu beobachten war. Von den anderen Publikationen zitiere ich noch die von Rieder, Czystowicz und Fouconnet, welche die Einwirkung einer einmaligen Injektion einer grossen Dose von Tuberkulin auf das Blut bei Tieren studiert haben; sie beobachteten fast immer eine Zunahme der Leukozyten und zwar vorwiegend der Neutrophilen.

Wie die Toxine des Typus bovinus auf das Blut und die blutbildenden Organe bei Tieren einwirken, darüber konnten wir keine experimentelle Arbeit in der uns zugänglichen Literatur finden.

Zu unseren eigenen Untersuchungen übergehend kann ich angeben, dass wir an Meerschweinchen, Hunden und Kaninchen experimentiert haben, um vergleichende Resultate zu bekommen; da wir die Wirkung der Toxine der Tuberkelbazillen studieren wollten, haben wir zu den Einspritzungen das Tuberkulin angewendet und zwar in einer Reihe von Tieren das Tuberkulin aus den Bazillen des Typus humanus und in einer anderen Reihe, das aus den des Typus bovinus, das wir vom Prof. Dr. Nowak[1]) in Krakau bekommen haben. Beide Tuberkuline haben wir den Tieren durch längere Zeit in zirka wöchentlichen Abständen, in kleinen Dosen (0,0005—0,001 pro Dosi) subkutan injiziert, um bei einer langsam fortschreitenden und längere Zeit dauernden Intoxikation die Wirkung der Tuberkuline auf das Blut und blutbildenden Organe studieren zu können. Jedes Tier hat als Maximum zehn solche Injektionen bekommen. Zu unseren Untersuchungen dienten uns Tiere, die im Leben keine Tuberkulose

[1]) Wir wollen uns an dieser Stelle für die Gütigkeit des Herrn Professor Nowak höflichst bedanken.

zeigten, was immer am Ende der Experimente durch die Sektion bestätigt wurde. Das Blut bei unseren Tieren haben wir immer mindestens zweimal vor dem Beginne der Injektionen, während der Injektionen in wöchentlichen Intervallen und kurz vor der Tötung untersucht. Bei den Blutuntersuchungen haben wir die Zahl der Erythrozyten, das Hämoglobin, die Zahl der Leukozyten und das Verhalten der einzelnen Formen der weissen Blutkörperchen besonders berücksichtigt. Nach dem Tode der Tiere untersuchten wir immer das Knochenmark und die Milz in Strichpräparaten.

Im voraus muss ich bemerken, dass wir besondere Aufmerksamkeit auf die Experimente, die an den Meerschweinchen und Hunden gemacht wurden, lenken werden, da die Resultate bei diesen Tieren klar waren; an den Kaninchen konnten wir dagegen keine eindeutigen Resultate bekommen. Die Ursache dieser Misserfolge bei den Kaninchen liegt wahrscheinlich darin, dass wir denselben eine zu kleine Dosis des Tuberkulins injiziert haben, auf die diese Tiere nicht reagieren.

Zu unseren Untersuchungen übergehend will ich angeben, dass wir übersichtshalber das Wichtigste in Tabellen darstellen werden.

I. Die Untersuchungen an den Meerschweinchen.

A. Tuberculinum humanum.

I. Meerschweinchen.

Tafel I.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1906 29. XI.	5035000	75	8000	4712 58,9 %	1960 24,5 %	665 8,3	608 7,6	56 0,7	I. Inj. 0,0005	
4. XII.	5200000	70	20800	14341 68,9	3785 18,2	1560 7,5	1060 5,1	62 0,9	II. Inj. 0,0005	
10. XII.	5650000	78	15100						III. Inj. 0,0005	
18. XII.	5585000	88	12200	9955 81,6	1061 8,7	671 5,5	475 9,3	36 0,3	IV. Inj. 0,0005	
27. XII.	5650000	82	13000						V. Inj. 0,0005	
1907 5. I.	5760000	82	7900	73,1	14,9	7,2	4,5	0,3	VI. Inj. 0,00075	

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
15. I.	7000000	88	6800						VII. Inj. 0,00075	
22. I.	6700000	90	7400	79,7	9,8	5,7	4,4	0,4	VIII. Inj. 0,00075	2 Normoblasten auf 150 Leukoz.
29. I.									IX. Inj. 0,00075	
5. II.	6550000	92	9400	76,9	11,1	3,6	8,2	0,2	X. Inj. 0,00075	2 Normoblasten auf 3 Präparate
10. IV.	7100000	75	21800	13058 50,9	4936 22,6	1329 6,1	2354 10,8	130 0,6		1 Myelocyt neutr., 1 Normoblast auf 4 Präparate

Erklärung zur Tafel I: Fl. = das Verhalten des Hämoglobins nach Fleischl berechnet. N. = neutrophile und pseudoeosinophile polynukleäre Leukozyten. L. = Lymphozyten. Ü. = Übergangszellen. Mon. = mononukleäre Leukozyten. Mt. = Mastzellen. Wo in einem Quadranten zwei Zahlen eingetragen sind, da bedeutet die obere die absolute Zahl der betreffenden Leukozyten in 1 mm³ und die untere das perzentuelle Verhalten derselben.

Das Verhalten des Knochenmarkes (dasselbe haben wir in Strichpräparaten untersucht, indem wir dieselben mit May-Grünwalds Eosin-Methylenblau und mit Methylgrün-Pyronin nach Pappenheim gefärbt haben): das Knochenmark ist ziemlich fettreich, wir finden folgende zellige Elemente: zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, teils Normoblasten, teils, obwohl seltenere, Megaloblasten; die Kerne derselben zeigten häufig Kernteilungsfiguren, das Protoplasma meistens polychromatophil; sehr zahlreiche neutrophile (pseudoeosinophile) Myelozyten und polynukleäre neutrophile Leukozyten; spärliche Lymphozyten, meistens einkernige (Myelozyten) mit basophil granuliertem Protoplasma und spärliche grosse mononukleäre Zellen ohne Granulation (lymphoidale Zellen).

Die Milz (mit May-Grünewald Farbstoff und mit Methylgrün-Pyronin gefärbt): enthält sehr zahlreiche kleine nnd grosse Lymphozyten, ziemlich zahlreiche neutrophile (pseudoeosinophile) polynukleäre Leukozyten; hie und da findet man neutrophile Myelozyten und selten mono- oder polynukleäre Leukozyten mit basophiler Granulation; ausser zahlreichen normalen findet man seltene kernhaltige rote Blutkörperchen und zwar Normoblasten.

II. Meerschweinchen.

(Das Verhalten des Blutes siehe Taf. II.)

Das Knochenmark (untersucht in Strichpräparaten und gefärbt mit May-Grünewald Farbstoff, mit Methylgrün-Pyronin nach Pappenheim) enthält sehr zahlreiche neutrophile (pseudoeosinophile) polynukleäre Leukozyten, weniger zahlreiche, polynukleäre und mononukleäre mit basophiler Granulation und spärliche Lymphozyten und lymphoidale Zellen; man findet zahlreiche normale Erythrozyten und sehr zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen und zwar meistens grössere als normale mit polychromatophilem Protoplasma; dieselben teils einzeln, teils in Gruppen stehend. Die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen ist hier viel grösser als beim ersten Meerschweinchen.

Tafel II.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1906 29. XI.	5350000	80	12800	8056 65,5	2656 21,6	3,7	8,7	0,5	I. Inj. tub. hum. 0,0005	
4. XII.	6200900	80	12800	60,5	21,2	7,6	10,1	0,6	II. Inj. 0,0005	
10. XII.	5375000	90	11740						III. Inj. 0,0005	
18. XII.	5385000	90	19860	67,6	20,9	3,6	7,5	0,4	IV. Inj. 0,0005	
27. XII.	6565000	85	16500						V. Inj. 0,0005	
1907 7. I.	6600000	88	13800	53,7	30,8	4,4	10,6	0,5	VI. Inj. 0,00075	
15 I.	6800000	97	13400						VII. Inj. 0,00075	
22. I.	6600000	96	16600	66,5	22,2	4,5	6,5	0,3	VIII. Inj. 0,00075	2 kernhaltige rote Blutkörperchen auf 3 Präpar.
29. I.	6825000	98	20900	59,9	29,9	2,9	7,0	0,3	IX. Inj. 0,00075	3 Myelozyten auf 500 Leukozyten
5. II.									X. Inj. 0,00075	
10. IV.	7075000	78	17200	12315 71,6	3388 19,7	3,1	5,3	0,3		

Erklärung zur Tafel II: Siehe Tafel I.

Die Milz (in Strichpräparaten gefärbt) enthält fast vorwiegend kleine und grössere Lymphozyten, dabei aber zahlreiche polynukleäre neutrophile Leukozyten, die neutrophilen Myelozyten in geringerer Zahl wieder; man findet auch Mastzellen und Myelozyten mit basophiler Granulation; hie und da trifft man einen kernhaltigen Erythrozyten. Plasmazellen sind nicht zu finden.

III. Meerschweinchen.

Tafel III.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1907 23. I.	5850000	90	10860	6049 55,7	3192 29,4	5,2	9,6	11 0,1	I. Inj. Tub. hum. 0,0005	
30. I.	5000000	90	11560	56,9	26,3	6,7	9,7	0,4	II. Inj. 0,0005	
6. II.	6850000	90	12140	55,2	28,3	5,4	10,5	0,7	III. Inj. 0,0005	
13. II.									IV. Inj. 0,0005	
20. II.	7000000	96	13700	51,9	25,5	8,2	14,2	0,2	V. Inj. 0,0005	
28. II.									VI. Inj. 0,0005	
9. III.	7200000	94	16700	10888 65,2	2389 14,3	8,7	11,5	504 0,3	VII. Inj. 0,0005	
15. III.	7100000	88	14200	67,8	14,5	7,5	9,9	0,3	VIII. Inj. 0,0005	
23. III.									IX. Inj. 0,0005	
30. III.	7200000	86	12600	69,5	15,1	6,5	8,1	0,8	X. Inj. 0,0005	4 Myelozyten auf 5 Präpar.
6. IV.	7350000	100	12800	8985 70,2	1932 15,1	4,8	8,6	166 1,3		6 Myelozyten auf 4 Präpar

Erklärung zur Tafel III: Siehe Tafel I.

Das Knochenmark: Das Verhalten der zelligen Elemente derselben ist fast identisch mit dem, beim ersten Meerschweinchen und zwar finden wir zahlreiche Polynukleäre und Myelozyten mit neutrophiler (pseudoeosinophiler) Granulation; spärliche Lymphozyten und lymphoidale Zellen, nur etwas weniger zahlreiche Zellen mit basophiler

Granulation und weniger zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, die grösser als normal und meistens polychromatophil waren.

Die Milz: die Pulpa besteht fast vollständig aus Lymphozyten, obwohl in derselben ziemlich viele poly- und mononukleäre Neutrophile und sehr spärliche Mastzellen zu sehen sind; auf vier Präparaten von der Pulpa der Milz ist ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen gefunden.

IV. Meerschweinchen.

Tafel IV.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1907 23. I.	5500000	88	8060	4787 59,4	2224 27,6	2,8	9,9	0,3	I. Inj. Tub. hum. 0,0005	
30. I.									II. Inj. 0,0005	
6. II.	7150000	98	9800	6507 66,4	1930 19,7	2,7	10,4	0,8	III. Inj. 0,0005	
13. II.									IV. Inj. 0,0005	
17. II.	ist tot gefunden									

Erklärung zur Tafel IV: Siehe Tafel I.

Das Verhalten der blutbildenden Organe ist bei diesem Meerschweinchen etwas von dem bei den anderen verschieden.

Das Knochenmark: im leukoblastischen Teile finden wir, den anderen Tieren ähnlich, zahlreiche, obwohl etwas spärlichere, poly- und mononukleäre (Myelozyten) neutrophile Blutkörperchen, zahlreiche mononukleäre grosse Zellen und weniger zahlreiche Zellen mit basophiler Granulation; der erythroblastische Teil des Knochenmarkes dagegen stellt sich etwas verschieden vor; die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen ist sehr gross, viel grösser als bei den drei ersten Meerschweinchen; diese kernhaltigen roten Blutkörperchen sind meist von normaler Grösse, obwohl viele von ihnen grösser sind und fast alle zeigen deutliche Polychromatophilie.

Das Bild der Milz unterscheidet sich insofern von dem der anderen, dass in den Präparaten von derselben keine Myelozyten und keine Mastzellen zu finden sind und die Zahl der polynukleären, neu-

trophilen Leukozyten sehr gering ist; die Erythrozyten sind auch nicht zu finden.

Wir wollen jetzt das Resultat unserer Untersuchungen bei diesen vier Tieren, denen wir Tuberculinum humanum injiziert haben, kurz resümieren, da sie alle ein ähnliches Bild im Verhalten des Blutes und der blutbildenden Organe gezeigt haben.

Zum Bilde des Blutes übergehend, sehen wir bei ihnen ein ähnliches Verhalten der roten Blutkörperchen und zwar: den Injektionen parallel steigt die Zahl der Erythrozyten langsam und stetig; nach zehn Injektionen von Tuberculinum humanum ist die Zahl der Erythrozyten bei unseren Meerschweinchen um $1^1/_2$ bis über 2 Millionen in 1 mm^3 gestiegen und sie erreichte die Höhe, die wir bei ganz gesunden Meerschweinchen niemals getroffen haben, so dass wir nicht nur von einer relativen, sondern auch von einer absoluten Zunahme der Erythrozyten im Blute sprechen können. Diese von uns beobachtete Zunahme der roten Blutkörperchen dauerte bei unseren Tieren nicht nur während der Zeit der Injektionen, sie überdauerte dieselben längere Zeit: bei dem ersten und zweiten Tiere konnten wir dieselbe auch nach zwei Monaten nach dem Aufhören der Injektionen konstatieren; die hervorgerufene Polyglobulie hat noch gar etwas nach dieser Zeit zugenommen. Wir haben auf die Polychromatophilie der Erythrozyten unsere Aufmerksamkeit nicht gelenkt, da dieselbe häufig bei ganz gesunden Tieren vorkommt.

Hervorheben will ich noch, dass wir bei den zwei ersten Meerschweinchen am Ende der Injektionsperiode im Blute, obwohl seltene, kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten) finden konnten, die wir bei ganz gesunden Tieren vor den Injektionen niemals finden konnten, so dass wir das Auftreten derselben sicher als pathologisch betrachten müssen.

Zum Verhalten des Hämoglobins, das wir mit dem Apparat von Fleischl bestimmt haben, übergehend, sehen wir, dass die Zahl desselben mit dem Steigen der Erythrozyten langsam steigt; einen Parallelismus zwischen der Zahl der Erythrozyten und des Hämoglobins aber haben wir nicht konstatieren können; das Hämoglobin nimmt viel langsamer zu, was man besonders gut an der Tafel III sehen kann. Die Zunahme des Hämoglobins dauert nur so lange, wie lange wir den Tieren die Injektionen gemacht haben, nach diesen aber nimmt es wieder ab; bei dem ersten und zweiten Meerschweinchen hat die Zahl der Erythrozyten zwei Monate nach dem Aufhören der Injektionen um zwei Millionen zugenommen, die Zahl des Hämoglobins aber sank bis zu der, die wir vor den Injektionen konstatiert haben.

Vor dem Töten der Tiere haben wir zwar eine Polyglobulie, aber das Verhalten des Hämoglobins berücksichtigend, zeigt das Blut zugleich den Zustand einer mässigen Olygochromämie, da das Hämoglobin heruntergesunken ist.

In zweiter Linie wollen wir das Verhalten der weissen Blutkörperchen berücksichtigen. Wir sehen hierher eine Zunahme derselben in 1 mm^3 auftreten; diese Leukozytose ist nicht immer gleichmässig, da die Zahl der Leukozyten z. B. beim I. Meerschweinchen zwischen 20000 und 6800 in 1 mm^3 schwankt; die Leukozytose überdauert aber die Injektionsperiode und steigert sich noch nach derselben. Wenn wir das Verhalten der einzelnen Formen der Leukozyten berücksichtigen, so sehen wir, dass die Zunahme derselben fast nur auf Kosten der polynukleären neutrophilen (pseudoeosinophilen) Leukozyten zustande kommt. Wir sehen, wie während und selbst nach dem Aufhören der Injektionen die polynukleären neutrophilen Leukozyten perzentuell und absolut an Zahl zunehmen; beim I. Meerschweinchen sind sie dreimal an Zahl gestiegen. Die anderen Formen der Leukozyten nehmen zwar auch etwas absolut, obwohl weniger bedeutend zu, so dass der Perzent derselben bedeutend niedriger wird. Das Verhalten der Gruppe N. und L. (siehe die Tafeln) berücksichtigend, sehen wir, dass in der Zeit, in der die N.-Gruppe absolut und perzentuell zunimmt, die Gruppe L. (die Lymphozyten) perzentuell abnimmt, obwohl die absolute Zahl derselben etwas zugenommen hat. Während und nach den Injektionen konstatieren wir also bei unseren vier Meerschweinchen eine polynukleäre neutrophile Leukozytose.

Betonen muss ich noch, dass wir bei den drei Meerschweinchen zu Ende der Injektionsperiode im Blute, obwohl seltene, neutrophile (pseudoeosinophile) Myelozyten konstatiert haben, was wir als einen für unsere Betrachtungen wichtigen Befund hervorheben müssen.

Hinzufügen muss man, dass wir bei der Untersuchung des Blutes unserer Tiere das Verhalten des neutrophilen Blutbildes nach Arneth (19) nicht berücksichtigt haben, obwohl Arneth selbst in seinen letzten Arbeiten sehr genaue Angaben über das Verhalten desselben bei der Tuberkulose angegeben hat; über die praktische Bedeutung des neutrophilen Blutbildes sind wir bis jetzt so wenig unterrichtet, dass wir die Feststellung desselben bei unseren Experimenten für nicht absolut nötig betrachtet haben.

Interessant war das Verhalten des Knochenmarkes. Bei allen Meerschweinchen dieser Serie haben wir im Knochenmarke sehr

wenig Fett konstatiert und in der Pulpa desselben fanden wir sehr zahlreiche Myelozyten mit neutrophiler oder basophiler (seltener) Granulation, zahlreiche polynukleäre neutrophile (pseudoeosinophile) oder basophile Leukozyten, einkernige grosse Zellen geringer an Zahl und spärliche Lymphozyten. Im erythroblastischen Gewebe des Knochenmarkes wieder finden wir zahlreiche Normo- und Megaloblasten meist mit polychromatophilem Protoplasma; besonders hervorheben muss ich das Bild des Knochenmarkes beim vierten Meerschweinchen, bei dem die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen so gross war, dass jedes Feld des Präparates wie besät mit Normo- und Megaloblasten erschien. Im Knochenmarke der Meerschweinchen dieser Serie sehen wir eine rege Wucherung des leukoblastischen Gewebes und zwar des myeloiden Teiles desselben, mit der eine rege Wucherung des erytroblastischen Gewebes parallel vergesellschaftet ist (und zwar besonders beim vierten Meerschweinchen).

In zweiter Linie wollen wir unsere Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Milz lenken. Die Pulpa derselben, wie die Strichpräparate zeigen, besteht meistens aus sehr zahlreichen kleinen und grossen Lymphozyten; ausser diesen aber fanden wir auch Elemente, die in der Milz normal nicht zu finden sind. Beim zweiten Meerschweinchen konstatierten wir eben neben den Lymphozyten ziemlich zahlreiche polynukleäre neutrophile (pseudoeosinophile) Leukozyten und neutrophile Myelozyten, bei ziemlich spärlichen poly- und mononukleären Zellen mit basophiler Granulation; ausserdem fanden wir in der Pulpa der Milz, obwohl spärliche, kernhaltige rote Blutkörperchen. Ein ähnliches Bild zeigte die Milz beim ersten und bei dem dritten Meerschweinchen, obwohl bei denselben die Zahl der Zellen mit basophiler Granulation spärlicher war; beim dritten Meerschweinchen aber fehlten die Leukozyten mit basophiler Granulation und die Erythroblasten vollständig.

B. Tuberculinum bovinum.

Das Tuberculinum bovinum haben wir sechs Meerschweinchen in der oben erwähnten Weise eingespritzt; wir werden aber das bei den fünf Meerschweinchen erhaltene Resultat angeben, da bei einem Tier aus äusseren Gründen das Experiment misslungen ist.

V. Meerschweinchen.

Tafel V.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1906 13. XII.	6250000	80	8140	5136 63,1	1652 20,3	6,1	10,2	0,3	I. Inj. Tub. bov. 0,0005	
20. XII.	5285000	50	5740	67	15,7	6,9	10,1	0,3	II. Inj. 0,0005	
29. XII.	6050000	75	6540	56,7	31,9	4.3	6,8	0.3	III. Inj. 0,0005	
1907 7. I.	6125000	80	4500	2376 52,8	1462 32,5	7,8	6.2	0,7	IV. Inj. 0,0005	
15. I.	5015000	75	5000	56.5	30,8	6,2	5,2	0,3	V. Inj. 0,0005	
22. I.	4030000	59	2000	65,8	24,4	3,2	6,3	0,3	VI. Inj. 0,0005	
29. I.	tot gefunden									

Erklärung zur Tafel V: Siehe Tafel I.

Das Knochenmark (in Strichpräparaten mit May-Grünwald Farbstoff und mit Methylgrün-Pyronin nach Pappenheim gefärbt) enthält wenig Fett und in der Pulpa finden wir in erster Linie sehr zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, die teils in Gruppen, teils einzeln stehen; jedes Feld des Präparates ist wie mit ihnen besät. Wir finden daselbst Normoblasten oder grössere Formen als normale und zwar Megalo- und Gigantoblasten, fast alle mit polychromatophilem Protoplasma; ausserdem finden wir zahlreiche normale Erythrozyten. Im Gegensatz zu der vorigen Gruppe der Meerschweinchen finden wir, dass das leukoblastische Gewebe des Knochenmarkes sehr spärliche Zellen mit granuliertem Protoplasma, und zwar polynukleäre neutrophile (pseudoeosinophile) Leukozyten, spärliche neutrophile Myelozyten und sehr spärliche poly- und mononukleäre Zellen mit basophiler Granulation enthält. Im Gegenteil trifft man daselbst sehr zahlreiche Lymphozyten und einkernige grosse Zellen ohne Granulation im Protoplasma (Naegelis Myeloblasten). Bei diesem Meerschweinchen haben wir die Präparate aus dem Knochenmarke auch mit Triazid gefärbt.

Die Milz: Die Pulpa derselben besteht fast nur aus kleinen und grossen Lymphozyten und nur hie und da treffen wir

einen polynukleären Leukozyten mit neutrophiler (pseudoeosinophiler) Granulation; bei der Durchsicht mehrerer Präparate finden wir kaum ein Paar neutrophiler Myelozyten und einen mononukleären Leukozyten mit basophiler Granulation. Bei diesem Meerschweinchen ist die Zahl der granulierten Leukozyten in der Milz im Gegensatze zu den vorigen sehr gering.

VI. Meerschweinchen.

Tafel VI.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1906 13. XII.	6150000	88	10940	6793 62,1	2833 25,9	6,2	7,6	0,2	I. Inj. Tub. bov. 0,0005	
20. XII.	6200000	90	8450	4858 57,5	2180 25,8	8,7	7,9	0,1	II. Inj. 0,0005	
29. XII.	6100000	78	15000	7005 46,7	6015 40,1	4,2	8,6	0,4	III. Inj. 0,0005	
1907 7. I.	6000000	78	12700	49,5	38,1	5,4	6,2	0,8	IV. Inj. 0,0005	
15. I.	5000000	75	6540	3420 52,3	2320 36,4	4,9	6,2	0,2	V. Inj. 0,0005	
22. I.	tot gefunden									

Erklärung zur Tafel VI: Siehe Tafel I.

Das Knochenmark zeigt ein etwas verschiedenes Bild als beim vorigen Tier; der Fettgehalt ist gering und die Pulpa des Knochenmarkes enthält zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, obwohl geringer an Zahl als bei dem fünften Meerschweinchen; dieselben sind teils von normaler Grösse, teils grösser als normale; ausserdem finden wir zahlreiche Normozyten. Was die weissen Blutkörperchen betrifft, so finden wir, dass die Zahl der granulierten Zellen der der ungranulierten gleicht; wir konstatieren zahlreiche polynukleäre neutrophile (pseudoeosinophile) Leukozyten, ziemlich zahlreiche neutrophile Myelozyten, dagegen sehr spärliche polynukleäre und mononukleäre Leukozyten mit basophiler Granulation. Ausserdem finden wir Lymphozyten und mässig zahlreiche grosse mononukleäre Zellen ohne Granulation; im allgemeinen ist bei diesem Meerschweinchen die Zahl der ungranulierten Zellen bedeutend grösser als die bei den ersten vier Meerschweinchen.

Die Milz: an den Strichpräparaten aus derselben konstatieren wir sehr zahlreiche sowohl kleine wie grössere Lymphozyten: ausserdem finden wir spärliche polynukleäre neutrophile Leukozyten. Die Zahl der neutrophilen Myelozyten ist hier sehr gering, viel kleiner als in der ersten Gruppe der Meerschweinchen und nur hie und da trifft man eine polynukleäre Zelle mit basophiler Granulation. Die Zahl der granulierten Zellen in der Milz bei den Meerschweinchen ist zwar etwas grösser als dem fünften Tier, sie ist viel kleiner aber als bei den vorigen Meerschweinchen.

VII. Meerschweinchen.

Tafel VII.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1907 23. I.	5965000	90	8340	5196 62,4	1884 22,6	6,6	7,9	0,5	I. Inj. Tub, bov. 0,0005	
30. I.				56,9	28,1	4,2	10,3	0,5	II. Inj. 0,0005	
6. II.	6015000	86	8900	55,5	27,6	6,4	10,2	0,3	III. Inj. 0,0005	
13. II.									IV. Inj. 0,0005	
20. II.	5000000	80	7200	50,9	37,6	5,6	5,4	0,5	V. Inj. 0,0005	
28. II.									VI. Inj. 0,0005	
9. III.	4800000	70	7300	3467 47,5	2985 40,9	4,4	6,8	0,4	VII Inj. 0,0005	
15. III.									VIII. Inj. 0,0005	
23. III.	4850000	70	7300						IX. Inj. 0,0005	
30. III.	4285000	65	6500	50,0	35,7	6,3	7,5	0,5	X. Inj. 0,0005	
6. IV.	4050000	60	6300	3269 51,9	2392 37,5	5,3	5,1	0,2		

Erklärung zur Tafel VII: Siehe Tafel I.

Das Knochenmark enthält spärliche kernhaltige rote Blutkörperchen, meistens Normoblasten mit polychromatophilem Protoplasma ziemlich zahlreiche normale rote Blutkörperchen (Normozyten); ausser-

dem finden wir in den Strichpräparaten von demselben zahlreiche neutrophile (pseudoeosinophile) polynukleäre Leukozyten und neutrophile Myelozyten; man trifft dagegen nur spärliche poly- und mononukleäre Leukozyten mit basophiler Granulation. Ausser diesen Zellen konstatiert man mässig zahlreiche Lymphozyten und einkernige grosse mononukleäre Zellen. Hinzufügen muss man nur, dass das Knochenmark bei diesem Tier mehr Fett als bei anderen enthält.

Die Milz: in den Strichpräparaten findet man sehr zahlreiche kleine und grosse Lymphozyten; ausserdem mässig zahlreiche polynukleäre neutrophile (pseudoeosinophile) Leukozyten und sehr spärliche neutrophile Myelozyten. Hie und da treffen wir einen polynukleären Leukozyten mit basophiler Granulation.

VIII. Meerschweinchen.

Tafel VIII.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1907 23. I.	5900000	85	7260	4007 55,2	2337 32,2	4,3	7,5	0,8	I. Inj. Tub. bov. 0,0005	
30. I.									II. Inj. 0,0005	
6. II.	4525000	75	7600	3488 45,9	3184 41,9	4,6	7,3	0,3	III. Inj. 0,0005	
13. II.									IV. Inj. 0,0005	17. II. tot gefunden

Erklärung zur Tafel VIII: Siehe Tafel I.

Das Knochenmark: enthält viel Fett und von den zelligen Elementen treffen wir sehr zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen von normaler oder übernormaler Grösse, mässig zahlreiche poly- und mononukleäre (Myelozyten) neutrophile (pseudoeosinophile) Leukozyten, sehr spärliche Leukozyten mit basophiler Granulation und sehr zahlreiche Lymphozyten und grosse mononukleäre Zellen. Die Zahl der Lymphozyten ist hier grösser als bei dem siebenten Meerschweinchen.

Die Milz: in den Strichpräparaten sieht man fast durchwegs Lymphozyten und die Zahl der granulierten Zellen ist sehr gering; man trifft nur einzelne polynukleäre neutrophile Leukozyten, einen oder anderen neutrophilen Myelozyten und hie und da einen Leukozyten mit basophiler Granulation.

IX. Meerschweinchen.

Tafel IX.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Mt.	Injektionen	Bemerkung
1907 29. I.	6035000	85	16900	9920 58,7	4495 26,6	4,7	9,5	0,5	I. Inj. Tub. bov. 0,0005	
5. II.									II. Inj. 0,0005	
12. II.	5515000	85	17600	51,7	35,1	6,2	6,7	0,3	III. Inj. 0,0005	
19. II.									IV. Inj. 0,0005	
28. II.	5315000	70	17000	62,3	23,1	5,3	8,8	0,5	V. Inj. 0,0005	
9. III.									VI. Inj. 0,0005	
15. III.	5300000	78	17300	58,5	32,0	4,2	5,0	0,3	VII. Inj. 0,0005	
23. III.	5900000	78	15600	6645 42,6	6349 40,7	5,3	10,6	0,8	VIII. Inj. 0,0005	
30. III.									IX. Inj. 0,0005	
6. IV.	5000000	70	16100	7470 46,4	6311 39,2	6,9	7,2	0,3	X. Inj. 0,0005	
12. IV.	5150000	70	16400	8216 50,1	6117 37,3	5,8	6,5	0,3		

Erklärung zur Tafel IX: Siehe Tafel I.

Das Knochenmark: Das Bild der Strichpräparate ist dem bei dem siebenten Tier sehr ähnlich; man findet ziemlich zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, teils Normo- teils Megaloblasten meist mit polychromatophilem Protoplasma, zahlreiche poly- und mononukleäre (Myelozyten) Leukozyten mit neutrophiler (pseudoeosinophiler) Granulation, sehr spärliche Leukozyten mit basophiler Granulation und ausserdem mässig zahlreiche Lymphozyten und spärliche grosse mononukleäre Zellen.

Die Milz: enthält sehr zahlreiche Lymphozyten, mässig zahlreiche polynukleäre, neutrophile Leukozyten dabei und sehr spärliche neutrophile Myelozyten; hier und da treffen wir eine Mastzelle.

Wenn wir die bei diesen fünf Meerschweinchen, denen wir chronisch durch längere Zeit subkutan kleine Dosen von Perlsucht-

tuberkulin injiziert haben, im Blute und in den blutbildenden Organen auftretende Veränderungen kurz resümieren, so wollen wir zuerst das Verhalten des Blutes ins Auge fassen. Was das Verhalten der roten Blutkörperchen betrifft, so sehen wir während der Injektionen eine Abnahme derselben in 1 mm^3 bei allen fünf Tieren aufzutreten; diese Abnahme scheint bei allen langsam aufzutreten, parallel der Tuberkulisation des Tieres. Die Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen ist bei jedem Tiere verschieden und betrifft Maximum 2200000 in 1 mm^3 (beim fünften Meerschweinchen) und Minimum 900000 in 1 mm^3 Blut; bei jedem Meerschweinchen dennoch war der Abfall der Zahl der Erythrozyten zu sehen. Besonders hervorheben will ich nur das Verhalten der Erythrozyten bei dem achten Tiere, wo die Abnahme derselben rapid war und in zwei Wochen $1^1/_4$ Millionen Erythrozyten betrug. Wie das Verhalten der roten Blutkörperchen längere Zeit nach dem Aufhören der Injektionen des Tuberculinum bovinum ist, das haben wir nicht studieren können. Der so häufig bei den Meerschweinchen vorhandenen Polychromatophile der Erythrozyten haben wir keine besondere Aufmerksamkeit gelenkt; pathologische Formen der Erythrozyten (Erythroblasten etc.) haben wir im fliessenden Blute nicht konstatieren können.

Mit der Abnahme der Zahl der Erythrozyten konnten wir zugleich eine Abnahme des Hämoglobins (Fleischl) konstatieren; der Unterschied der Zahl des Hämoglobins, nach Fleischl gemessen, am Anfange und am Ende des Experimentes beim siebenten Meerschweinchen z. B. betrug 30 und bei den anderen Tieren 20, 15, 13, 10 usw. Die Abnahme des Hämoglobins geht ungefähr parallel der der Zahl der Erythrozyten. Über das Verhalten des Index aber können wir nichts Sicheres sagen.

Wenn wir das Verhalten der Erythrozyten und des Hämoglobins bei unseren Experimenten in Betracht ziehen, so konstatieren wir als Effekt dieser Injektionen bei diesen Meerschweinchen eine Anämie mit Oligozythämie und Oligochromhämie.

Zunächst wollen wir das Verhalten der Zahl der weissen Blutkörperchen bei diesen Tieren näher besprechen. Als besonders hervortretend sehen wir bei dem fünften Meerschweinchen während der Injektionen eine langsame und stete Abnahme der Zahl der weissen Blutkörperchen bis zu 2000 L. in 1 mm^3 vor dem Tode. Eine ähnliche obwohl viel geringere Abnahme der Leukozyten finden wir bei den zwei nächsten Meerschweinchen, beim letzten Tiere nur konnten wir dieselbe nicht konstatieren. Wir können also sagen, dass bei den Meerschweinchen, bei denen durch längere Zeit subkutan kleine Dosen von Tuberculina bovina injiziert

wurden, im Blute eine Tendenz zur Leukopenie zu sehen ist. Wir haben zugleich unsere Aufmerksamkeit auf das Verhalten der einzelnen Formen der weissen Blutkörperchen gelenkt, um näheres über die absolute und perzentuelle Zahl der einzelnen Formen derselben zu erfahren; speziell wollen wir das Verhalten der Gruppe N. (neutrophile und pseudoeosinophile Leukozyten) und L. (Lymphozyten) hervorheben. Die weissen Blutkörperchen der Gruppe N., wie die beiliegenden Tafeln zeigen, und zwar die perzentuelle Zahl derselben nimmt während der Injektionen der Tuberculina bovina bei allen fünf Meerschweinchen und zwar ziemlich bedeutend ab; beim neunten Tiere z. B. beträgt die Gruppe N. nur 42,6 % aller weissen Blutkörperchen, die Zahl, die wir bei normalen Tieren niemals gefunden haben. Die absolute Zahl der N.-Blutkörperchen in 1 mm^3 nimmt auch bedeutend ab und geht bis zur Hälfte oder noch tiefer herunter; am Ende unserer Untersuchungen wieder steigt etwas die Zahl der N.-Blutkörperchen doch ist sie immer geringer als die Anfangszahl. Was die Gruppe L. betrifft, so sehen wir, im Gegenteil zur Gruppe N. eine absolute und perzentuelle Zunahme derselben. Der höchste Perzent, den wir bei unseren Experimenten getroffen haben, betrug 41,9 %. Die absolute Zahl der L.-Zellen nimmt auch bedeutend zu und überschreitet am Ende der Observation bedeutend die Anfangszahl derselben, so dass endlich die Zahl der L. der der N. fast gleich wird.

Wenn wir kurz das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei den Meerschweinchen, die mit Perlsuchtstuberkulin behandelt waren, resümieren, so sehen wir eine Abnahme der Zahl der neutrophilen (pseudoeosinophilen) (N.) Leukozyten mit gleichzeitiger Zunahme der Lymphozyten (L.) bei denselben einzutreten. Die Leukopenie, die wir meistens bei diesen Meerschweinchen gefunden haben, ist meist durch die Abnahme der N.- mit gleichzeitiger Zunahme der L.-Zellen hervorgerufen. Das Blut zeigt also das Bild einer Leukopenie mit Lymphämie.

Interessant ist das Bild des Knochenmarkes. Das Verhalten des erythroblastischen Gewebes desselben zeigt einen bedeutenden Unterschied zwischen dem bei den Meerschweinchen, die alle Injektionen gut überstanden haben und nachher getötet wurden und zwischen dem bei Tieren, die während des Experimentes verschieden sind. Bei den letzten (No. V, VI, VII) ist die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen im Knochenmarke sehr gross und zwar besonders beim fünften Tiere; die Zahl der Megaloblasten ist sehr gross und die Polychromatophilie sehr deutlich. Wenn wir diese rege

Wucherung des erythroblastischen Gewebes im Knochenmarke dieser Tiere mit dem Blutbilde vergleichen, so müssen wir dieselbe wahrscheinlich als das Bestreben der Regeneration des Blutes betrachten. Je grösser die Abnahme der Erythrozyten im Blute, desto grösser war die Zahl der Erythroblasten im Knochenmarke dieser Meerschweinchen zu finden. Bei diesen Tieren wieder, die die Injektionen überlebt haben und nachher getötet wurden, ist die Zahl der Erythroblasten im Knochenmarke bedeutend geringer. Neben den Erythroblasten finden wir im Knochenmarke aller Meerschweinchen zahlreiche Normozyten.

Das Verhalten des leukoblastischen Gewebes des Knochenmarkes ist auch von dem der ersten Serie der Meerschweinchen verschieden. Bei diesen Tieren, die mit der Tuberculina bovina injiziert waren, ist die Zahl der ungranulierten weissen Zellen im Knochenmarke grösser; beim fünften Meerschweinchen besonders überwiegen bedeutend die Lymphozyten und die einkernigen, grossen Zellen; die Zahl der granulierten Leukozyten ist hier sehr gering. Bei anderen vier Tieren ist die Zahl der granulierten Zellen im Knochenmarke grösser, aber immer sind die Lymphozyten und die einkernigen grossen Zellen zahlreich und zwar besonders beim achten Meerschweinchen, bei dem die Zahl der Lymphozyten im Blute 41,9% erreicht.

Hinzufügen muss ich noch, dass die Leukozyten mit basophiler Granulation im Knochenmarke dieser Serie der Tiere, sehr spärlich sind.

Im Knochenmarke der Meerschweinchen, die durch längere Zeit mit der Tuberculina bovina behandelt waren, sehen wir eine rege Wucherung des erythroblastischen Gewebes (als Ausdruck der reparatorischen Vorgänge) und eine gleichzeitige Wucherung des lymphoidalen Gewebes (eine partielle Metaplasie des Knochenmarkes).

Kurz will ich das Verhalten der Milz berühren: in der Pulpa derselben finden wir fast nur Lymphozyten; die neutrophilen (pseudoeosinophilen) Leukozyten sind hier ungemein spärlich, bei einzelnen Tieren finden wir keine Myelozyten; wir treffen auch nur hier und da einen basophilen Leukozyten. Die Erythroblasten haben wir in keinem Präparate gefunden.

II. Die Experimente an den Hunden.

Um eine vergleichende Basis unserer Untersuchungen zu geben, haben wir dieselben Experimente an Hunden wiederholt; die an-

gewendete Dosis des Tuberkulins aber betrug **0,001** und zwar haben wir bei zwei Hunden das Tuberculinum humanum und bei anderen zwei wieder Tuberculinum bovinum injiziert. Im voraus will ich angeben, dass die pathologischen Veränderungen bei der ersten Gruppe undeutlich, bei der zweiten aber, besonders was die weissen Blutkörperchen betrifft, ziemlich deutlich hervorgetreten sind.

A. Tuberculinum humanum.

I. Hund.

Tafel X.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Eos.	Injektionen	Bemerkung
1906 15. XII.	5450000	95	13600	9914 72,9	1971 14,5	5,6	3,1	3,9	I. Inj. Tub. hum. 0,001	
22. XII.	7415000	97	14604	71,3	13,9	4,8	5,3	4,7	II. Inj. 0,001	
1907 3. I.	6915000	98	12940						III. Inj. 0,001	
11. I.	6975000	97	14400	73,9	10,8	6,7	4,9	3,7	IV. Inj. 0,001	
18. I.	6300000	91	15800						V. Inj. 0,001	Auf 2 Präp. ist 1 Normoblast
25. I.	5450000	90	15660	80,2	8,7	5,1	3,2	2,8	VI. Inj. 0,001	Auf 2 Präp. 1 Normoblast 1 neutr. Myelozyt
1. II.									VII. Inj. 0,001	
9. II.	4300000	75	17900	15107 84,4	1288 7,2	3,3	2,6	2,5	VIII. Inj. 0,001	
15. II.									IX. Inj. 0,001	
25. II.	5400000	75	15700	12936 82,4	1004 6,4	3,7	3,1	4,4	X. Inj. 0,001	
15. IV.	6950000	85	10600	7685 72,5	1473 13,9	5,3	2,7	5,6		

Erklärung zur Tafel X: Eos = polynukleäre eosinophile Leukozyten; sonst ist die Bezeichnung der der vorigen Tafeln gleich.

Das Knochenmark (die Strichpräparate gefärbt mit Methylenblau-Eosin nach May-Grünwald und mit Methylgrün-Pyronin

nach Pappenheim) zeigt folgendes Verhalten der Zellen: mässig zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen und zwar fast nur Normoblasten; zahlreiche Normozyten, zahlreiche poly- und mononukleäre (Myelozyten) Leukozyten mit neutrophiler Granulation, spärliche poly- und mononukleäre Leukozyten mit basophiler Granulation. Ausserdem finden wir spärliche Lymphozyten, einkernige grosse Zellen und Megakaryozyten; das Knochenmark ist im allgemeinen fettreich.

Die Milz: ihre Pulpa enthält fast nur kleine und grosse Lymphozyten und Splenozyten; hier und da treffen wir nur einen polynukleären neutrophilen Leukozyten und wir haben nur eine basophilgranulierte Zelle an zwei Präparaten gesehen. Wir haben weder Myelozyten noch Erythroblasten gefunden; die Zahl der Normozyten war gross.

II. Hund.

(Das Verhalten des Blutes siehe Tafel XI.)

Das Bild des Knochenmarkes bei diesem Hunde war dem beim ersten ganz gleich, das Fettgehalt ebenfalls gross.

Die Milzpulpa enthält fast durchwegs kleine und grosse Lymphozyten, die Zahl der polynukleären neutrophilen und basophilen Leukozyten ist ungemein spärlich; die Myelozyten und Erythroblasten waren nicht zu treffen.

Bei der näheren Beobachtung des Effektes der subkutanen Injektionen des Tuberculinum humanum bei diesen zwei Hunden sehen wir gewisse, obwohl kurz dauernde Veränderungen des Blutbildes. Während der Injektionen tritt eine langsame, obwohl geringe Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen (eine geringe Polyglobulie) ein, die aber, bei der kleinen von uns angewendeten Dosis des Tuberkulins, nur kurze Zeit dauert und nach der vierten oder fünften Injektion schon langsam zurückgeht; die am Ende der Experimente beobachtete Zahl der Erythrozyten gleicht beim ersten Hunde der Anfangszahl oder geht noch tiefer herunter (zweiter Hund). Während der grössten Zunahme der Erythrozyten finden wir im Blute auch, obwohl sehr spärliche, kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten). Mit der Zunahme der Zahl der Erythrozyten sehen wir die Zunahme der Hämoglobinzahl (Fleischl), die später gleichzeitig mit der Abnahme der roten Blutkörperchen sich vermindert. Die Hämoglobinzahl aber geht viel rascher und tiefer herunter; zu Ende der Experimente konstatieren wir bei den beiden Tieren eine Anämie mit dem chlorotischen Typus, da die Oligochromhaemia überwiegt.

Tafel XI.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Eos.	Injektionen	Bemerkung
1906 15. XII.	5775000	80	15400	11534 74,9	2202 14,3	6,9	2,1	1,8	I. Inj. Tub. hum. 0,001	
22. XII.	5950000	85	16540						II. Inj. 0,001	
1907 3. I.	6165000	93	21800	15303 70,2	3597 16,5	7,9	3,2	2,2	III. Inj. 0,001	
11. I.	6675000	92	32060	23403 73,0	4039 12,6	9,2	3,3	1,9	IV. Inj. 0,001	
18. I.	5151000	82	14050	70,2	17,0	6,3	2,4	4,1	V. Inj. 0,001	Auf 3 Präp. 1 Erytroblast
25. I.	4800000	80	15400	74,3	12,7	6,9	1,6	4,5	VI. Inj. 0,001	Auf 3 Präp. 2 Erythroblast., 1 neutr. Myelozyt
1. II.									VII. Inj. 0,001	
9. II.	4950000	78	15800	68,6	15,4	5,2	3,3	7,5	VIII. Inj. 0,001	
15. II.									IX. Inj. 0,001	
26. II.	5100000	50	11900	8484 71,3	1796 15,1	4,4	2,9	6,4	X. Inj. 0,001	
15. IV.	5200000	55	10600	7324 69,1	1918 18,1	3,9	2,6	6,3		

Erklärung zur Tafel XI: Siehe Tafel X.

Die weissen Blutkörperchen zeigen auch ähnliche Schwankungen bei den beiden Hunden; während der ersten Injektionen nehmen dieselben an Zahl langsam zu; die Zunahme dauert aber kurze Zeit, nachdem nachher die Zahl der Leukozyten herunterfällt, bis die Zahl derselben bis zur früheren oder noch tiefer heruntergeht. Wenn wir das Verhalten der einzelnen Formen der Leukozyten berücksichtigen, so sehen wir, dass fast nur die neutrophilen polynukleären Leukozyten (N.) an Zahl zunehmen; beim ersten Hunde erreichen die N.-Leukozyten 89,9%; wir konstatieren hier wieder die, bei der ersten Gruppe der Meerschweinchen gefundene, polynukleäre neutrophile Leukozytose, die aber bei den Hunden nur kurze Zeit dauert und nachher den normalen Verhältnissen Platz macht; wir haben die Dosis des Tuberkulins nicht gesteigert und es tritt

vielleicht eine Angewöhnung des Organismus des Hundes ein. Während der grössten Leukozytose bei diesen zwei Hunden haben wir auch im Blute einzelne neutrophile Myelozyten konstatieren können.

Über das Verhalten des Knochenmarkes und der Milz beider Hunde wollen wir keine Worte verlieren, da das Bild derselben nicht viel von dem Normalen abweicht.

B. Tuberculinum bovinum.

Das Perlsuchtstuberkulin haben wir in Dosen von 0,001 bei zwei Hunden subkutan injiziert.

III. Hund.

Tafel XII.

Datum	Die Zahl d.Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Eos.	Injektionen	Bemerkung
1906 17. XII.	5460000	82	25800	20227 78,4	2915 11,3	4,2	1,1	1290 5,0	I. Inj. Tub. bov. 0,001	
22. XII.	5115000	72	22300						II. Inj. 0,001	
1907 3. I.	4735000	78	12400	5046 40,7	2504 20,2	5,4	2,7	3844 31,0	III. Inj. 0,001	2 eosinophile u. 1 neutroph. Myelozyt
11. I.	5013500	78	15300						IV. Inj. 0,001	
18. I.	5165000	73	7460	68,7	21,2	2,9	1,2	6,0	V. Inj. 0,001	
25. I.	4150000	72	12800	7449 58,2	3558 27,8	6,2	2,3	704 5,5	VI. Inj. 0,001	
1. II.									VII. Inj. 0,001	4. II. tot gefunden

Erklärung zur Tafel XII: Siehe Tafel X.

Das Knochenmark enthält mässig zahlreiche, kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten), zahlreiche normale rote Blutkörperchen (Normozyten) und nicht sehr zahlreiche poly- und mononukleäre (Myelozyten) mit neutrophiler oder eosinophiler Granulation; ob die Zahl der Lymphozyten bei diesem Hunde grösser ist als bei den vorigen, das kann man nicht entscheiden; die Zahl der grossen mononukleären Zellen ist spärlich. Das Fettgehalt des Knochenmarkes ist gross.

Die Milz enthält nur kleine und grosse Lymphozyten; granulierte Leukozyten haben wir nicht finden können. Die Zahl der nor-

malen roten Blutkörperchen ist gross und kernhaltige rote Blutkörperchen waren nicht vorhanden.

IV. Hund.

Tafel XIII.

Datum	Die Zahl d. Erythrozyten in 1 mm³	Fl.	Die Zahl d. Leukozyten in 1 mm³	N.	L.	Ü.	Mon.	Eos.	Injektionen	Bemerkung
1906 17. XII.	7350000	98	13000	9451 72,7	2028 15,6	6,7	1,1	507 3,9	I. Inj. Tub. bov. 0,001	
22. XII.	5685000	80	16940						II. Inj. 0,001	
1907 4. I.	6365000	92	14600	8000 54,8	4876 33,4	6,4	2,7	398 2,7	III. Inj. 0,001	Auf 3 Präp. 1 Erythroblast
11. I.	5450000	85	20600						IV. Inj. 0,001	
18. I.	5185000	75	19800	57,0	26,5	9,5	2,0	5,0	V. Inj. 0,001	
25. I.	5050000	72	17600	62,7	23,8	5,8	2,6	5,1	VI. Inj. 0,001	1 neutr. Myelozyt
1. II.									VII. Inj. 0,001	
9. II.	4850000	70	20400	10893 53,4	5814 28,5	7,1	2,1	1815 8,9	VIII. Inj. 0,001	2 neutr. Myelozyten
15. II.									IX. Inj. 0.001	
26. II.	4050000	65	16600	9943 59,9	4498 27,1	5,8	2,3	813 4,9	X. Inj. 0,001	
15. IV.	6915000	80	20200	6322 31,3	6706 33,2	5,6	0,7	5898 29,2		Auf 2 Präp. 1 Erythroblast

Erklärung zur Tafel XIII: Siehe vorige Tafeln.

Das Knochenmark zeigt ein ganz ähnliches Bild wie beim dritten Hunde, nur ist die Zahl der roten Blutkörperchen etwas grösser.

Die Milz enthält fast nur kleine und grosse Lymphozyten, ausser diesen aber treffen wir auch einzelne polynukleäre eosinophile Leukozyten.

Wenn wir kurz das Effekt der Injektionen von Tuberculinum bovinum bei diesen zwei Hunden resümieren, so sehen wir den Einfluss desselben auf die roten, wie auch auf die weissen Blutkörperchen eintreten. Die roten Blutkörperchen nehmen langsam, obwohl nicht bedeutend, an Zahl beim ersten Hunde um

1300000 und bei dem zweiten um 3000000 ab; gleichzeitig fällt auch die Hämoglobinzahl (Fleischl) herunter, so dass wir am Ende der Experimente eine Anämie mit Oligozythämie und Oligochromhämie konstatieren.

Die Zahl der weissen Blutkörperchen nimmt bei diesen Hunden, nicht wie bei den Meerschweinchen ab (die Leukopenie ist nicht zu finden); wir sehen aber, den Meerschweinchen analog, während der Injektionen ein langsames Wachsen der absoluten und perzentuellen Zahl der Lymphozyten mit einer gleichzeitigen, obwohl grösseren Abnahme der Zahl der neuthrophilen Leukozyten. Im Blute dieser Hunde treffen wir (als Effekt der Injektionen) eine mässige Lymphämie. Eine interessante Erscheinung ist bei dem dritten und vierten Hunde das Auftreten der spärlichen Myelozyten im Blute während der Injektionen und das zeitige, plötzliche Anwachsen von eosinophilen polynukleären Leukozyten (siehe Tafel XII und XIII).

Über das Verhalten des Knochenmarkes und der Milz bei diesen Hunden will ich keine Worte verlieren, da sie kein interessantes Abweichen von der Norm zeigen.

III. Experimente an den Kaninchen.

Unsere Injektionen haben wir auch zum Vergleich bei Kaninchen unternommen und zwar wir haben vier Kaninchen durch längere Zeit das Tuberculinum humanum in Dosen von 0,0005—0,00075 und sechs Tieren das Tuberculinum bovinum in gleichen Dosen subkutan injiziert. Bei den Tieren der ersten Gruppe (Tuberculinum humanum) haben wir zwar auch eine Andeutung von geringer Zunahme der roten Blutkörperchen in 1 mm^3 konstatieren können, dieselbe aber war so gering, und schwankend, dass wir daraus keine Schlüsse ziehen können. Das Verhalten der Zahl und das gegenseitige Verhältnis der einzelnen Formen der weissen Blutkörperchen war auch unklar und schwankend.

Bei der zweiten Gruppe der Kaninchen (Tuberculinum bovinum) waren auch die Veränderungen undeutlich; deswegen wollen wir die die Resultate ganz unberücksichtigt lassen.

Die Ursache des negativen Resultates unserer Experimente bei den Kaninchen müssen wir wahrscheinlich in der zu kleinen Dosis des angewendeten Tuberkulins suchen. Die Kaninchen reagieren nur auf sehr grosse Dosen der tuberkulösen Toxine, wie Fauconnet (20) schon nachweisen konnte; er sah erst Veränderungen in dem Blute der Kaninchen bei der Injektion von 0,05—0,1 des Tuberkulins ein-

zutreten, wir wollten uns aber überzeugen, ob wir eine Reaktion bei kleinen Dosen erhalten können. Das negative Resultat hat uns aber nicht abgeschreckt vor dem Zitieren, dass wir unsere Versuche auch an den Kaninchen wiederholt haben.

Wenn wir jetzt alles resümieren, so können wir behaupten, dass langsame Tuberkulisation der Tiere, sowohl mit dem humanen wie auch mit dem bovinen Tuberkulin bedeutende Veränderungen in dem Verhalten des Blutes und der blutbildenden Organe hervorruft, wir können aber zugleich aus unseren Experimenten ersehen, dass die Wirkung des humanen der des bovinen Tuberkulins nicht gleich ist, im Gegenteil ist die Wirkung der Toxine der humanen Tuberkelbazillen auf das Blut und die blutbildenden Organe der der Toxine der bovinen (Perlsucht-)Bazillen direkt entgegengesetzt.

Wir wollen zuerst wichtigste Folgen der Injektionen des Tuberculinum humanum näher in Betracht ziehen, ohne die speziellen Einzelheiten nochmals zu wiederholen. Als Effekt der Wirkung derselben auf die roten Blutkörperchen sehen wir das Auftreten der Polyglobulie, d. h. der Vermehrung der Zahl der Erythrozyten Polycythaemia rubra), die bei den Meerschweinchen ziemlich prägnant, bei den Hunden weniger deutlich und nur vorübergehend auftritt. Rebaudi und Alfonso Lionello (l. c.) haben auch eine Polyglobulie bei drei Meerschweinchen auftreten sehen, denen sie längere Zeit kleine Dosen von Tuberkulin einverleibt haben. Unsere Experimente zeigen, dass die Polyglobulie nicht nur bei den Meerschweinchen durch langsame Tuberkulisation hervorgerufen werden kann, sondern auch dass wir im Tuberkulin im allgemeinen ein Agens haben, das zur Vermehrung der roten Blutkörperchen bei den Tieren führen kann. Die Wirkung des Tuberlins wollen wir eine polyglobulisierende nennen. Wir müssen zunächst die Frage untersuchen, wo die Ursache der Vermehrung der Zahl der Erythrozyten liegt, ob sie nur in der Eindickung des Blutes oder aber in der gesteigerten Produktion der Erythrozyten im erythroblastischen Gewebe der blutbildenden Organe zu suchen ist. Die Antwort auf diese Frage gibt uns das Verhalten des Knochenmarkes unser Tiere. Im Knochenmarke der injizierten Meerschweinchen konstatieren wir eine rege Wucherung des erythroblastischen Gewebes und zwar sehr zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen (Normo- und Megaloblasten), deren Zahl, im Vergleiche zum Knochenmarke normaler Tiere, auf die gesteigerte Funktion des Knochenmarkes hinweist; ausserdem haben wir auch bei den Meerschweinchen in der Milzpulpa Erythroblasten

gefunden. Im Blute wieder konstatieren wir auf der Höhe der Polyglobulie, obwohl seltene, kernhaltige rote Blutkörperchen aufzutreten, was wir auch als ein Zeichen der gesteigerten Produktion der erythroblastischen Gewebe betrachten müssen. Wir können also die Annahme, die Eindickung des Blutes wäre die Ursache der Polyglobulie, direkt verneinen und wir können behaupten, dass die durch die Injektionen vom humanen Tuberkulin hervorgerufene Polyglobulie das Effekt der gesteigerten Produktion der erythroblastischen Kerne im Knochenmarke ist, wir müssen sie als eine Polyglobulia myelogenes (Polycythaemia rubra myelogenes) betrachten.

Zum Verhalten der weissen Blutkörperchen im Blute unserer Tiere, die mit dem humanen Tuberkulin injiziert waren, übergehend, konstatieren wir eine Vermehrung der Zahl derselben in 1 mm^3 und wir sehen zugleich, dass meistens die polynukleären neutrophilen (und pseudoeosinophilen) Leukozyten unter dem Einfluss der Injektionen absolut und perzentuell an Zahl zunehmen; wir finden also, als Effekt der Injektionen eine polynukleäre neutrophile (pseudoeosinophile) Leukozytose. Wenn wir das Verhalten des Blutes und zwar das Auftreten der spärlichen Myelozyten auf der Höhe der Leukozytose berücksichtigen und zugleich das Bild des Knochenmarkes in Betracht ziehen, wo wir, im Vergleiche zum normalen, sehr zahlreiche poly- und mononukleäre (Myelozyten) mit neutrophiler (pseudoeosinophiler) Granulation treffen, so sehen wir, dass bei diesen Tieren das leukoblastische Gewebe und zwar besonders der myeloidale Teil des Knochenmarkes in einer sehr regen Wucherung sich befindet; das Verhalten der weissen Blutkörperchen im Blute ist als Effekt dieser Wucherung zu betrachten.

Hinzufügen will ich noch, dass die lymphoidalen Bestandteile des Knochenmarkes, im Vergleiche zum Normalen, ganz zurücktreten, was wahrscheinlich als Folge der Wucherung des myeloidalen Anteiles desselben ist, die das freie Wachsen der lymphoidalen Zellen hindert; es ist kein wichtiger Grund anzunehmen, das humane Tuberkulin wirke direkt zerstörend auf das lymphoidale Gewebe und ihre Zellen im Blute und in den Bildungsstätten.

Auf Grund dieser oben angegebenen Betrachtungen können wir behaupten: „Das Tuberculinum humanum durch längere Zeit dem Organismus der Meerschweinchen und Hunde in kleinen Dosen einverleibt reizt zur sehr regen Wucherung das Knochenmark und zwar sowohl das erythroblastische wie auch das leukoblastische (NB. den myeloidalen Teil)

Gewebe desselben; als Effekt dieser Reizung des Knochenmarkes kommt es im Blute zum Auftreten von Polyglobulie mit der polynukleären neutrophilen Leukozytose.

Wir müssen noch besondere Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Zellen der Milzpulpa dieser Tiere lenken. In der Milz derselben treffen wir Zellen, die als Knochenmarkselemente gelten und zwar zahlreiche polynukleäre neutrophile Leukozyten, mono- und polynukleäre Zellen mit basophiler Granulation und, obwohl spärliche, Erythroblasten. Obwohl Moul et Soulie und Pardi (21) das Vorkommen der Knochenmarkselemente in der Milz der normalen Tiere nachgewiesen haben und wir dieselben auch bei gesunden Kaninchen getroffen haben, dennoch war die Zahl derselben bei den Meerschweinchen, die mit humanem Tuberkulin injiziert waren, bedeutend viel grösser als bei den normalen Kontrolltieren; wir können also von einer leichten myeloiden Umwandlung der Milz dieser Tiere sprechen. Diese Degeneration der Milz haben wir nun bei den Meerschweinchen gefunden, die mit der Tuberculina humana injiziert waren, was besonders betont werden muss.

Beim Suchen einer Analogie zwischen dem mit den Injektionen des humanen Tuberkulins hervorgerufenen Bilde des Blutes und der blutbildenden Organe unserer Tiere und zwischen den krankhaften Zuständen, die wir bei den Menschen treffen, finden wir leicht eine prägnante Ähnlichkeit des Blutverhaltens unser Tiere mit dem Zustande des Blutes und der blutbildenden Organe beim Menschen in der Oslerschen Krankheit (Morbus Osleri), die wir auch unter dem Namen der Polycythaemia rubra myelopathica kennen. Genaue Beschreibung und Literaturangaben über die Krankheit finden wir in der aus unserer Klinik erschienenen Arbeit von Rencki (22). Ganz dem bei den unseren Tieren gefundenen Bilde ähnlich treffen wir beim Morbus Osleri im Blute das Vorhandensein einer Polyglobulie mit dem Auftreten, obwohl häufig spärlicher, kernhaltiger roten Blutkörperchen, eine polynukleäre neutrophile Leukozytose beim gleichzeitigen Erscheinen von häufig seltenen Myelozyten, im Knochenmarke das Auftreten einer regen Wucherung des erythroblastischen und des leukoblastischen Gewebes (NB. des myeloiden Anteiles desselben), in der Milz eine prägnante myeloide Umwandlung derselben. Wenn wir die bei der ersten Serie unserer Tiere erhaltenen Resultate mit den pathologischen Veränderungen beim Morbus Osteri vergleichen, so können wir auf Grund dieser Befunde behaupten, dass durch langsame und längere Zeit dauernde Tuberkulisation der Tiere mit dem humanen Tuberkulin ein der Polycythaemia rubra myelopathica des Menschen ähnliches

Bild bei Tieren experimentell hervorgerufen werden kann.

In der Ätiologie des Morbus Osleri wird von einzelnen Autoren angegeben, dass die tuberkulöse Infektion eine Rolle spielt; wir sind aber auf Grund der klinischen Erfahrung weit davon entfernt in der tuberkulösen Intoxikation allein die Ursache derselben zu suchen, wir konnten aber experimentell nachweisen, dass die Polycythaemia myelopathica durch eine langsame Intoxikation mit dem humanen Tuberkulin entstehen kann.

Unsere Experimente haben auch dasselbe gezeigt, was klinisch nachgewiesen wurde, und zwar das Vorkommen der Polyglobulie (selten) und der polynukleären neutrophilen Leukozytose in gewissen Stadien bei den mit der Tuberkulose behafteten Menschen.

Verschieden ist die Wirkung des Perlsuchtstuberkulins (Tuberculina bovina), die den Einfluss wieder sowohl auf die roten wie auch auf die weissen Blutelemente ausübt. Die Wirkung auf die roten Blutelemente offenbart sich in dem Auftreten einer Abnahme der Zahl derselben in 1 mm^3, in der Oligocythaemia rubra, die mehr oder weniger deutlich bei unseren Tieren auftritt. Die Untersuchung nach Fleischl zeigt zugleich eine langsame Abnahme der Hämoglobinzahl (Oligochromhämie), die aber viel schneller und nicht parallel mit der Abnahme der Erythrozyten eintritt; das bovine Tuberkulin ruft also eine Anämie mit chlorotischem Typus, d. h. eine Oligozythämie mit Oligochromhämie. Wo liegt die Ursache dieser Anämie? Wir können direkt die Annahme verneinen, sie sei bedingt durch eine Verdünnung des Blutes infolge des gesteigerten Zuflusses der Lymphe, da wir sonst in dem Verhalten des Blutes keine Erscheinungen der Verdünnung konstatieren können; das bovine Tuberkulin ist kein Lymphagogum; wir können auch nicht das Versagen der Bildungskraft des Knochenmarkes (anaemia aplastica) als Ursache annehmen, aber den Grund der beobachteten Anämie müssen wir suchen in der auf die roten Blutkörperchen direkt vernichtenden Wirkung des bovinen Tuberkulins. Im Knochenmarke finden wir nicht die Erscheinungen des Erlöschens der Produktion des erythroblastischen Gewebes, im Gegenteil trifft man daselbst eine rege Wucherung desselben in den Fällen eben, in denen die anämischen Erscheinungen deutlicher sind. Die Wucherung des erythroblastischen Gewebes des Knochenmarkes ist der Ausdruck der Reparationstendenz der zugrunde gegangenen Erythrozyten im Blute. Als Beweis der Regenerationstätigkeit dient uns der vierte Hund, bei dem wir zwei Monate nach dem Aufhören der Injektionen des Tuberkulins wieder normale Zahlen der Erythrozyten in 1 mm^3

und einzelne Erythroblasten im fliessenden Blute, als ein Zeichen der schnell vor sich gehenden Regeneration, konstatieren.

Mit dem Auftreten der Anämie sehen wir auch, bei den mit dem bovinen Tuberkulin injizierten Tiere, bedeutende Veränderungen in dem Verhalten der weissen Blutkörperchen einzutreten; wir konstatieren eine perzentuelle und absolute Vermehrung der Lymphozyten im Blute bei der gleichzeitigen Abnahme der granulierten Leukozyten; die Lymphämie ist ziemlich deutlich. Diese Lymphämie hat ihren Grund zum Teil wahrscheinlich in dem gesteigerten Zuflusse der Lymphozyten aus den lymphatischen Organen zum Teil aber müssen wir die Ursache derselben zugleich in der gesteigerten Wucherung des lymphatischen Gewebes des Knochenmarkes unserer Meerschweinchen suchen. Im Knochenmarke der mit dem bovinen Tuberkulin injizierten Tiere finden wir eine Art von geringer Metaplasie desselben, da die lymphatischen Elemente im Knochenmarke zum Teil überwiegen. Wir können hierher zum Teil mindestens von einer Lyphaemia myelogenes sprechen. Die Zellen mit dem granulierten Protoplasma wieder nehmen im Blute an Zahl ab, was zum Teil direckt durch zerstörende Wirkung des bovinen Tuberkulins auf dieselben zum Teil durch geringere Produktion derselben im Knochenmarke bedingt ist. Es ist schwer zu entscheiden, wo die Ursache der geringen Produktion der granulierten Elemente im Knochenmarke liegt, in der direkt toxischen Wirkung des bovinen Tuberkulins oder in der gesteigerten Wucherung der lymphoidalen Elemente im Knochenmarke die die Wucherung des myeloiden Anteiles hemmt. Interessant ist bei der zweiten Serie (Tub. bov.) der Meerschweinchen das Auftreten der Leukopenie neben der Lympämie, die ihren Grund in erster Linie in der bedeutenden Abnahme der granulierten Leukozyten hat; bei den Meerschweinchen ist die toxische Wirkung des bovinen Tuberkulins auf die granulierten Elemente und die Hemmung der Produktion derselben im Knochenmarke sehr prägnant.

Das Resultat unserer Experimente mit dem bovinen Tuberkulin lässt sich folgenderweise kurz fassen: Eine längere Zeit dauernde langsame Tuberkulisation der Tiere mit der Tuberculina bovina ruft hervor eine Anämie von chlorotischem Typus mit den Erscheinungen der Lymphämie und bei den Meerschweinchen der Leukopenie zugleich, beim gleichzeitigen Auftreten einer geringen Metaplasie des Knochenmarkes.

Wichtig wäre diese experimentell erhaltenen Resultate auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen zu können, um auf Grund

des Blutbefundes und des Verhaltens des Knochenmarkes die Möglichkeit zu erhalten die Infektio bovina bei Menschen zu diagnostizieren; leider sind die Untersuchungen beim Menschen in dieser Richtung sehr dürftig. Ich will nur die bei den Kindern erhaltenen Resultate kurz in Erinnerung bringen; hier treffen wir bei der tuberkulösen Infektion, die sehr häufig durch den Typus bovinus bedingt sein soll, einen anämischen Blutbefund mit Zeichen der Lymphämie, ähnlich wie wir es bei der experimentellen Intoxikation mit dem bovinen Tuberkulin gefunden haben. Ob eine Anämie chlorotischen Typus mit der Lymphämie und der partiellen Metaplasie des Knochenmarkes, auch bei den erwachsenen Menschen bei der bovinen Infektion vorhanden ist, dass müssen uns noch weitere Untersuchungen zeigen.

Ich will nur hinzufügen dass man eine gewisse Ähnlichkeit in dem Verhalten des Knochenmarkes (partielle Metaplasie des Knochenmarkes) zwischen dem Bilde desselben bei dem fünften Meerschweinchen und zwischen dem bei den Fällen der „idiopathischen" perniziösen Anämie (Anaemia gravis perniciosa idiopathica) des Menschen finden kann.

Wir können das Resultat unserer Untersuchungen kurz in folgenden Sätzen resumieren: Die Toxine der Bazillen der humanen Tuberkulose haben auf das Blut und die blutbildenden Organe eine entgegengesetzte Wirkung wie die Toxine der Bazillen der bovinen Tuberkulose; und zwar rufen die Toxine der humanen Bazillen eine Polycythämie mit der gleichzeitigen Vermehrung der Zahl der weissen Blutzellen, vorwiegend der mit dem granulierten Protoplasma, hervor, die Toxine der bovinen Bazillen aber eine Oligocythämie mit der Abnahme der Zahl der weissen Blutzellen, vorwiegend der mit dem granuierten Protoplasma, bei gleichzeitiger Zunahme der Zahl der ungranulierten Zellen, d. h. Lymphozyten. In dieser Richtung existiert auch ein Unterschied zwischen den Bazillen des Typus humanus und den des Typus bovinus. Wo die Ursache dieses Unterschiedes der Wirkung beider Typen liegt, ob in der Grundverschiedenheit beider Bazillen oder in der Verschiedenheit der Virulenz derselben, das wollen wir nicht entscheiden.

Literatur[1]).

1. Der Tuberkulose-Kongress in London vom 22.—26. Juli 1901. Bericht. München. med. Wochenschr. 1901. Nr. 32.
2a. Kossel, Mitteilungen über Versuche an Rindern mit Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 29.
2b. Derselbe, Ergebnisse der Untersuchungen des Deutschen Kaiserl. Gesundheitsamtes über die Beziehungen zwischen menschlicher und Tiertuberkulose. Tuberculosis Vol. IV.
2c. Kossel, H. und R. Weber, Wissenschaftliche Ergebnisse der bisher im Kaiserl. Gesundheitsamte angestellten vergleichenden Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
2d. Kossel, Weber, Heuss, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Tuberkulose. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. Heft 3. Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. VII.
3. A. Weber, Die Infektion des Menschen mit den Tuberkelbazillen des Rindes (Perlsuchtbazillen). Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 49.
4. Raw, a) British. medic. Journal 1903.
   b) Idem 1905.
5. Damman und Müssemeier, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Tuberkulose des Menschen und der Tiere. Hannover 1906.
6a. Rabinowitsch, L., Rec. de médicine vétérinaire. 1905.
6b. Dieselbe, Zur Identitätsfrage der Tuberkulosebakterien verschiedener Herkunft. Zeitschr. für Tuberkulose. Bd. IX.
6c. Dieselbe, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose der Menschen und der Tiere. Arbeiten aus dem pathol. Inst. in Berlin. 1906.
6d. Dieselbe, Beziehungen der menschlichen Tuberkulose zu der Perlsucht des Rindes. Berl. klin. Wochenschr. 1906.
7. Eber, Experimentelle Übertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind. Brauer, Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Bd. V.
8. Hüppe, Londoner Brief über Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
9. Arloing, Journal de médicine vétérinaire. 1903.
10. De Young, Die Steigerung der Virulenz des menschlichen Tuberkelbazillus zu der des Rindertuberkelbazillus. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. F. XXXVII.
11. Karliński, Zeitschr. für Tiermedizin. Bd. VIII.
12. Swan, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1904; referiert in der Deutsch. mediz. Wochenschr. 1904.
13. Ullom and Craig, Examination of the blood in pulmonary Tuberculosis with reference to prognosis. Amer. Journ. of the Med. Sciences. 1905.
14. Mircoli, S., Sulle iperglobulia dei tubercolari. Gazz. d. Osped. 1904.
15. Tarchetti, Sul iperglobulia tubercolare. Gazz. d. Osped. 1904.
16. Rebaudi, Über die hyperglobulisierenden Eigenschaften der tuberkulösen Gifte. Annalen des Inst. zum Studium und zur Behandlung der Tuberkulose. Genua; zitiert nach Folia haematol. 1906.

---

[1]) Die Literatur ist nur bis Ende 1907 berücksichtigt, da die Arbeit damals schon fertig war und aus äusseren Gründen bis jetzt nicht erschienen ist.

17. Cantacuzène, Phénomenes d'intoxications produits chez les cobaye par l'injection intrapéritoneale des bacilles tuberculeux dégraisses. Société de Biologie. T. LIX. 1905.
18. Rebaudi e Alfonso Lionello, Sulla genesi tubercolinica della iperglobulia tubercolari. Gazz. d. Osped. 1904.
19a. Arneth, Blutuntersuchungen bei der Tuberkulose der Lungen und bei der Tuberkulinkur. Münch. med. Wochenschr. Nr. 12. 1905.
19b. Derselbe, Die Lungenschwindsucht auf Grundlage klinischer und experimenteller hämatologischer Untersuchungen. Leipzig 1905.
20. Fauconnet, Tuberkulöse Prozesse und Lymphozyten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82. Heft 1—2.
21. Pardi, Des éléments du tissu myéloïde dans la rate des mammifères. Comptes rendus de l'Acad. de Méd. de Pisa. 1905.
22a. Rencki, Polycythaemia myelopathica. Lwow. Tygodnik lek. Nr. 38—43. 1906.
22b. Derselbe, Dalsze spostrzezenia nad policytemia szpikowa. Lwow. Tygodwik lek. Nr. 22—24. 1907.

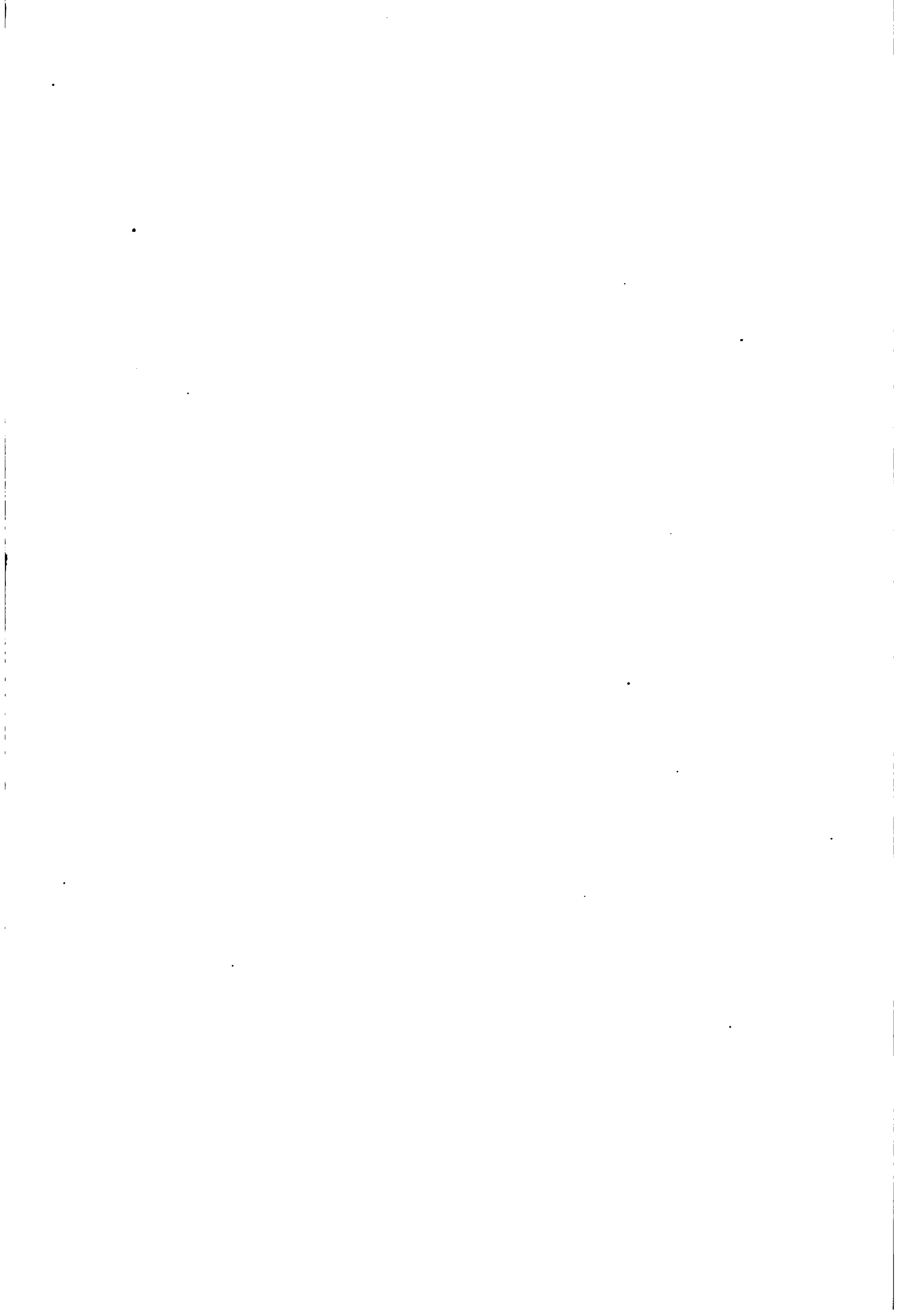


Fig. 1.



Fig. 2.



Shingu, *Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumathorax und seine Wirkung auf die Lungentuberkulose.*

Kurt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg. Kgl. Univers.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg.

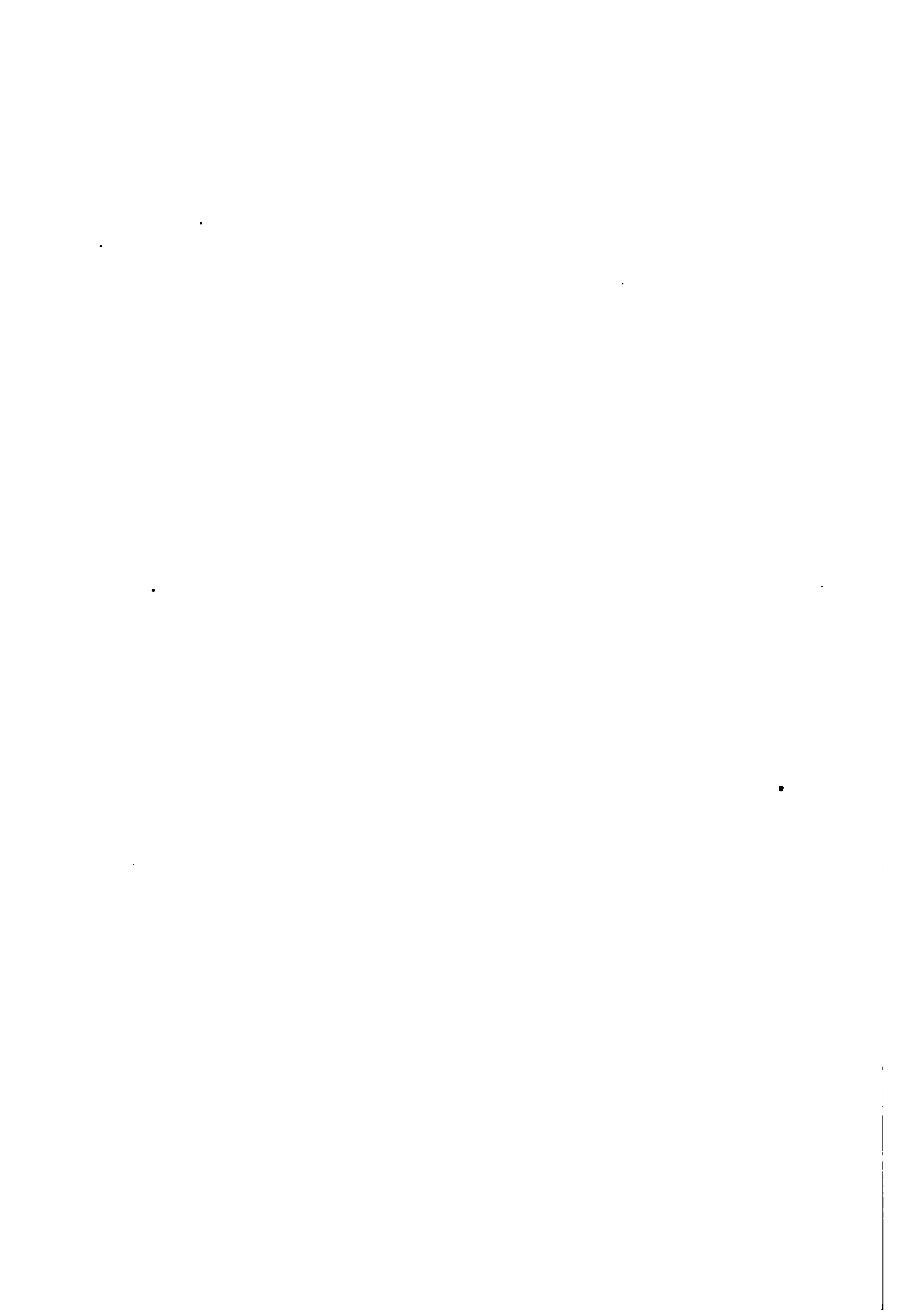
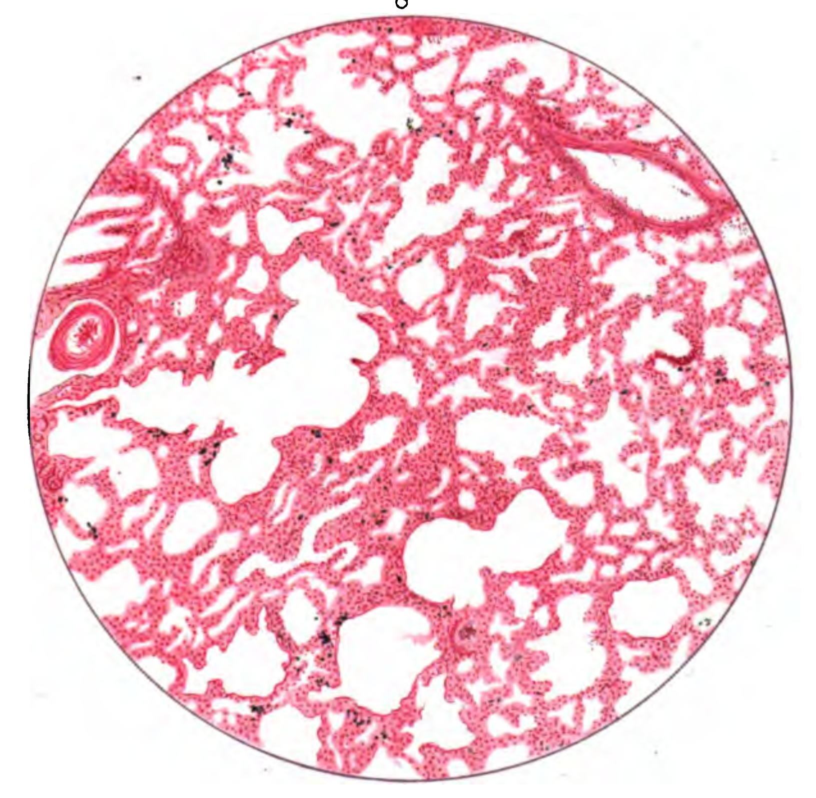


Fig. 3.



Fig. 4.



Shingu, Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumathorax und seine Wirkung auf die Lungentuberkulose.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag) Würzburg

Kgl. Univers.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg

Fig. 5.

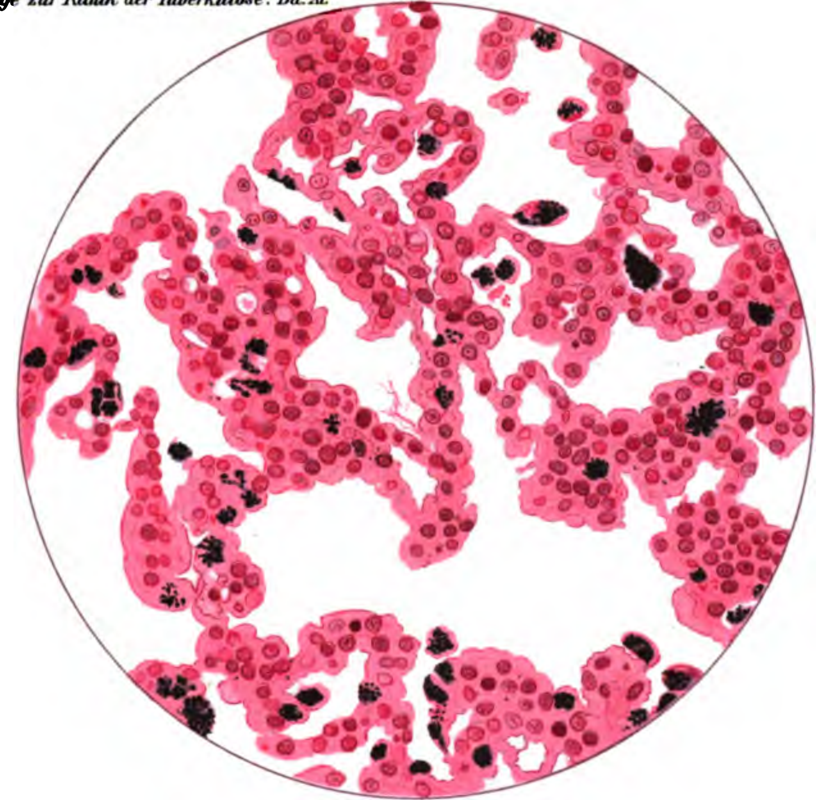
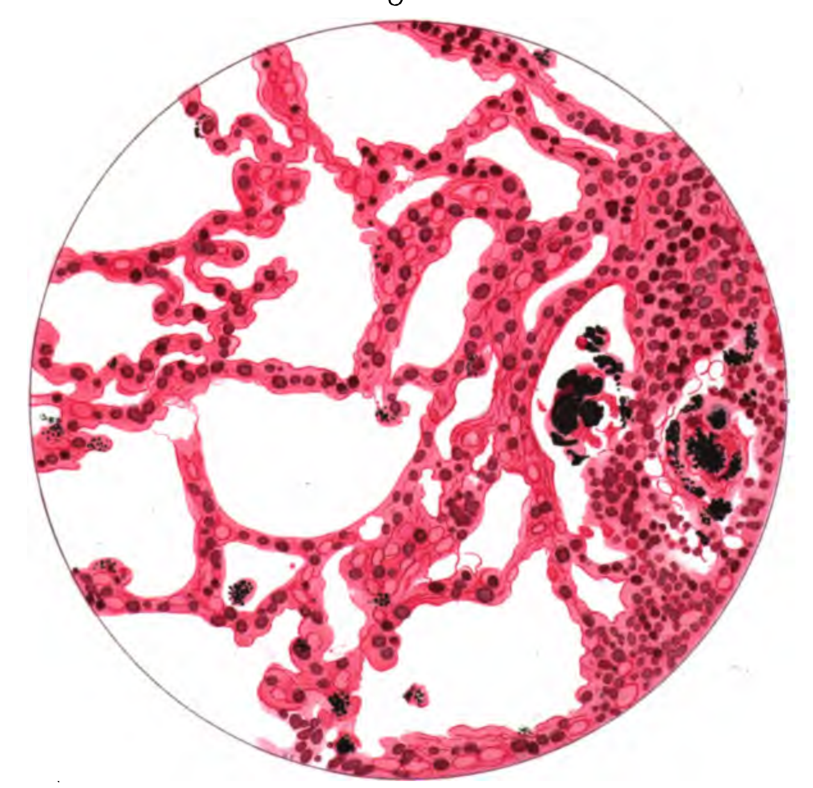


Fig. 6.



Shingu, Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumathorax und seine Wirkung auf die Lungentuberkulose.

Kurt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag) Würzburg.

Kgl. Univers.-Druckerei H. Stürtz, Würzburg.



Fig. 7.

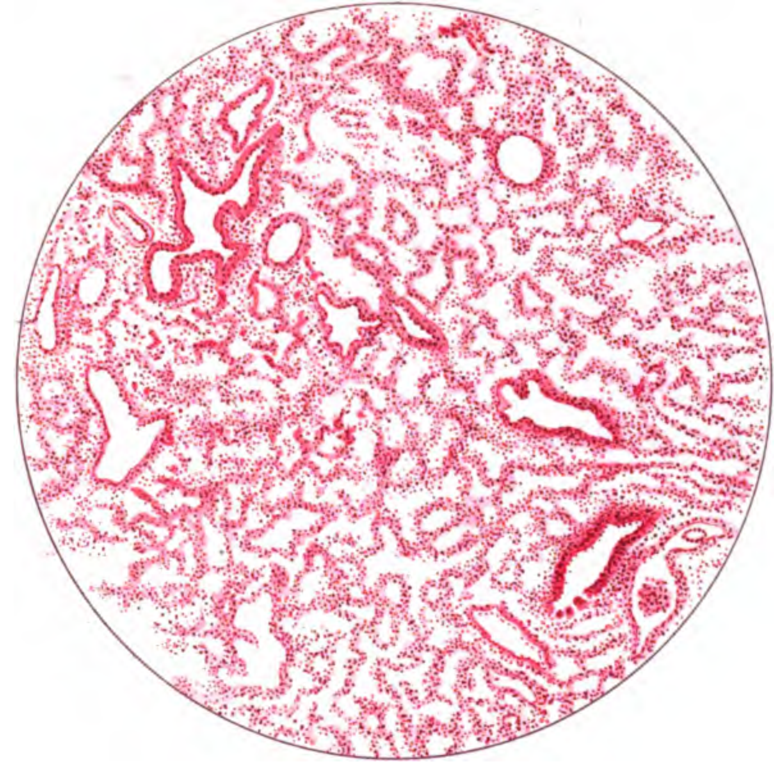
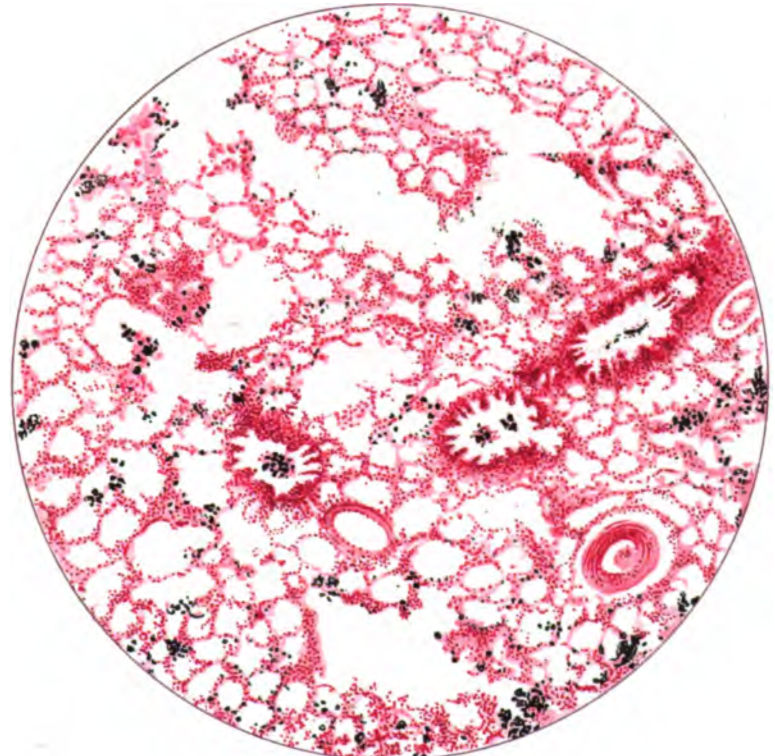


Fig. 8.



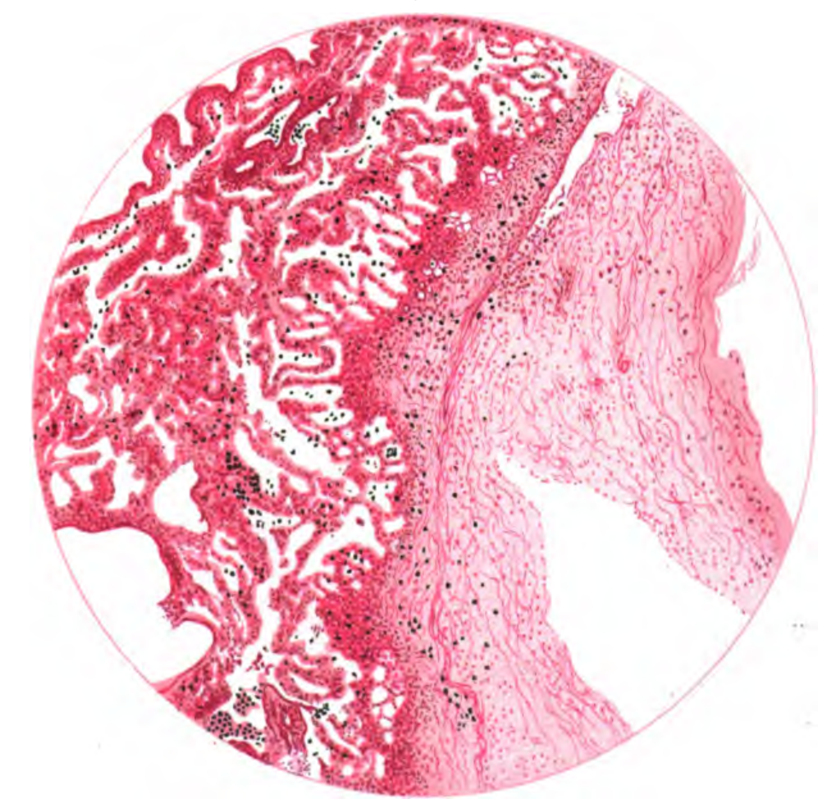
Shingu, Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumathorax und seine Wirkung auf die Lungentuberkulose.

Kurt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag.), Würzburg. Kgl. Univers.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg.

Fig. 9.



Fig. 10.



Shingu, Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumathorax und seine Wirkung auf die Lungentuberkulose.

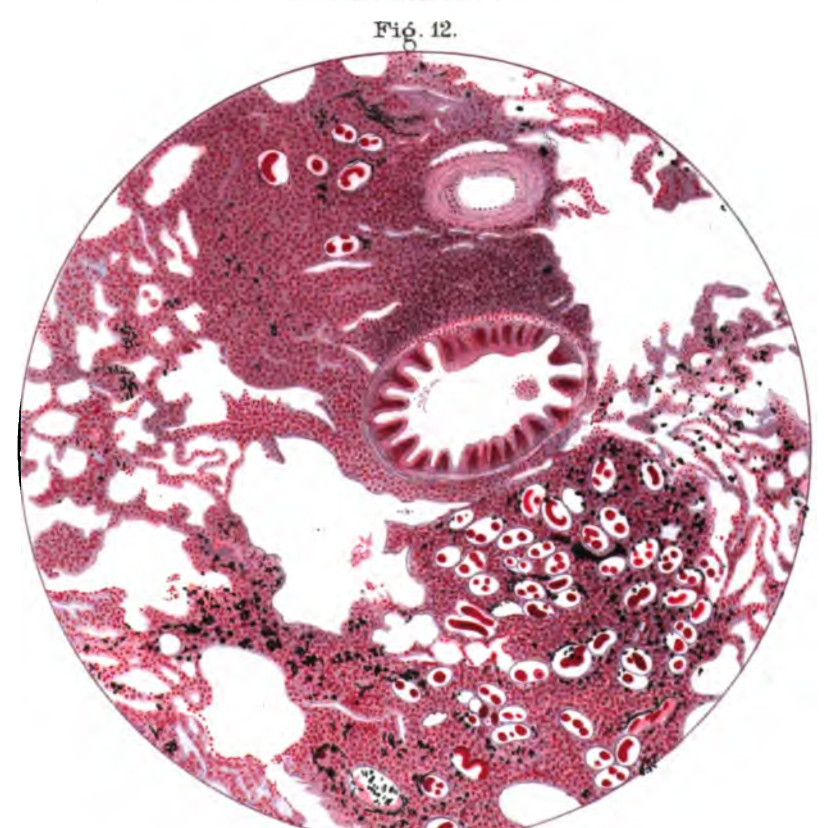
Kgl. Univers.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg



Fig. 11.



Fig. 12.



Shingu, Beiträge zur Physiologie des künstlichen Pneumathorax und seine Wirkung auf die Lungentuberkulose.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag) Würzburg

Kgl. Univers.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg.



Lunge und Milz

Meerschwein 285.



Meerschwein 430.



Lunge und Milz Meerschwein 431.

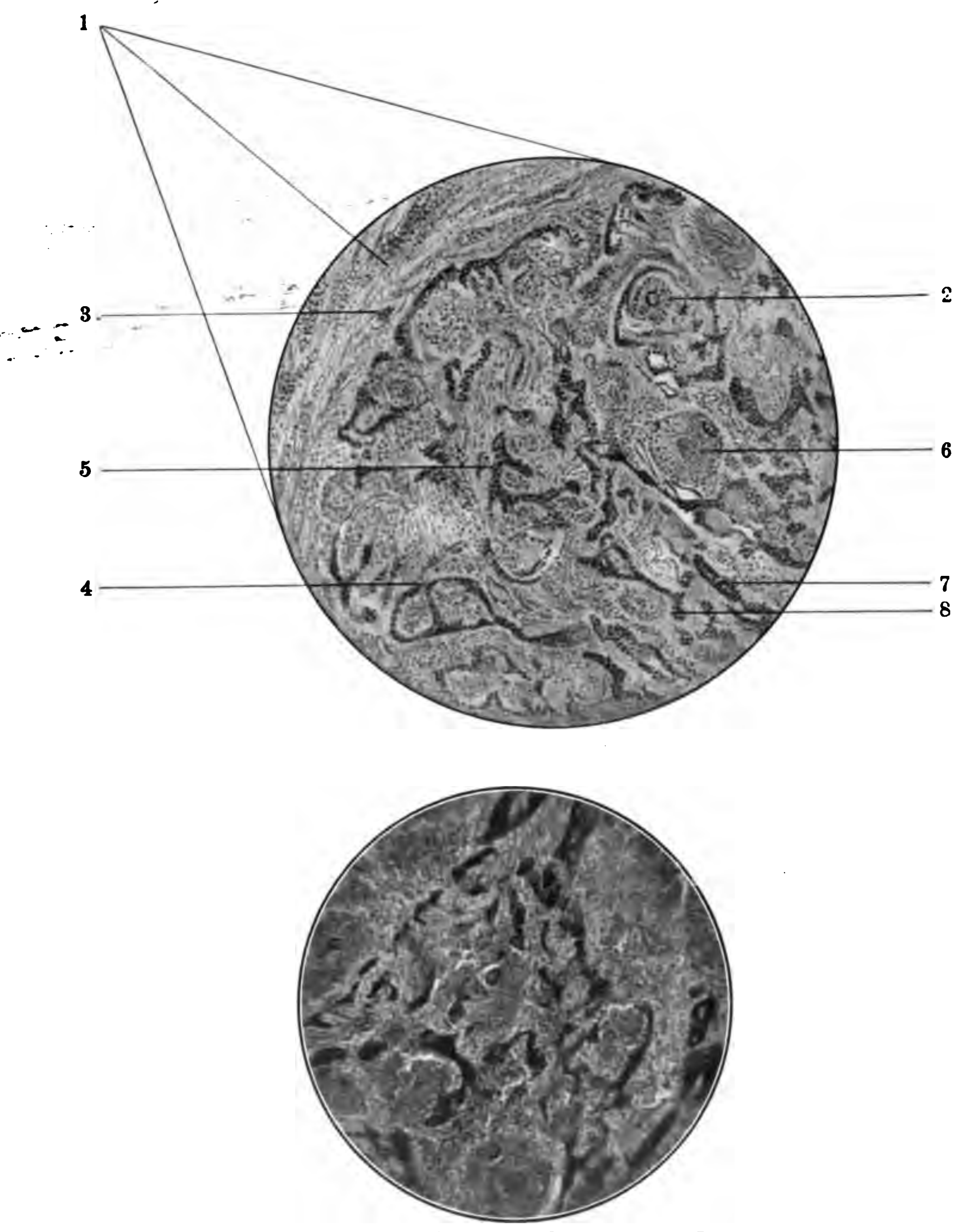


Lunge Meerschwein 285 (Rückseite).



Römer, Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.



Leitz, Okular 1; Objektiv 3; Tubuslänge 17 cm.
Wiedergabe der photographischen Aufnahme von einem Abschnitt des Tubenquerschnittes (Mucosa tubae).

Voigt, Wucherungen der Tubenschleimhaut.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.



